

Aus dem
Institut für Experimentelle Onkologie und Therapieforschung
der
Technischen Universität München
Direktor: Univ.-Prof. Dr. med. B. Gänsbacher

Angefertigt unter der Leitung von
Prof. Dr. med. vet. Dr. med. habil. W. Erhardt

Vorgelegt über
das Institut für Tierzucht der Tierärztlichen Fakultät der
Ludwig-Maximilians-Universität München
Bereich Versuchstierkunde
Univ.-Prof. Dr. med. vet. J. Meyer

**Untersuchungen zur künstlichen Beatmung bei der Maus (*Mus musculus*)
mit dem UNO Micro-Ventilator®**

Inaugural-Dissertation
zur Erlangung der tiermedizinischen Doktorwürde
der Tierärztlichen Fakultät
der Ludwig-Maximilians-Universität München

von
Dirk Römer

aus
Waldshut

München 2003

Gedruckt mit der Genehmigung der Tierärztlichen Fakultät der
Ludwig-Maximilians-Universität München

Dekan: Univ.-Prof. Dr. R. Stolla
Referent: Univ.-Prof. Dr. J. Meyer
Korreferent: Priv.-Doz. Dr. H. Kaltner

Tag der Promotion: 18. Juli. 2003

Alles Wissen und alle Vermehrung unseres Wissens endet nicht mit einem Schlusspunkt, sondern mit Fragezeichen. Ein Plus an Wissen bedeutet ein Plus an Fragestellungen, und jede von ihnen wird immer von neuen Fragestellungen abgelöst.

Hermann Hesse

Meinen Eltern in ewiger Dankbarkeit gewidmet.

INHALTSVERZEICHNIS

1	Einführung	1
2	Schrifttum.....	3
2.1	Physiologie der Atmung.....	3
2.1.1	Atemmechanik	3
2.1.2	Atemgase Sauerstoff (O ₂) und Kohlendioxid (CO ₂)	4
2.1.3	Die Steuerung der Atmung	5
2.1.4	Verteilung von Ventilation und Perfusion in der Lunge	7
2.1.5	Euler-Liljestrand Mechanismus.....	7
2.2	Anästhesie	8
2.2.1	Allgemeinanästhesie	8
2.2.1.1	Eigenschaften eines idealen Narkosemittels	8
2.2.1.2	Narkosestadien.....	9
2.2.1.3	Inhalationsnarkose mit Isofluran.....	9
2.2.1.4	Isofluran als volatiles Anästhetikum.....	10
2.2.1.5	Applikationsarten für die volatilen Inhalationsanästhetika	11
2.2.2	Unterscheidung von Narkosesystemen	12
	Systeme mit Rückatmung.....	12
2.2.2.1	Funktionelle Einteilung.....	14
	Halboffene Systeme	14
	Halbgeschlossene Systeme	15
	Geschlossene Systeme	15
2.2.3	Narkoseverfahren mit reduziertem Frischgasflow	15
2.2.4	Maschinelle Beatmung	16
2.2.4.1	Indikationen zur maschinellen Beatmung	16
2.2.4.2	Beatmungsmuster	17
2.2.4.3	Positive End-Expiratory Pressure – (PEEP)	17
2.2.5	Einteilung der Respiratoren	18
	Volumengesteuerte Beatmungsgeräte	18
	Druckgesteuerte Beatmungsgeräte	19
2.2.6	Probleme der maschinellen Beatmung	19
	Effekte auf die Hämodynamik	19
2.2.6.1	Sauerstofftoxizität.....	20
2.3	Mäuse als Narkosepatienten.....	21
2.3.1	Physiologische Daten und Besonderheiten	21
2.3.1.1	Atmung und Stoffwechsel	21
2.3.1.2	Herz-Kreislauf	24
2.3.2	Anatomie des murinen Respirationstraktes	25
2.3.3	Anästhesiologische Parameter bei der Maus	27
2.3.3.1	Narkosestadien.....	29

2.3.4	Injektionsanästhetika	30
2.3.4.1	Inhalationsanästhetika	32
2.3.5	Inhalationsanästhesie bei der Maus	32
2.3.5.1	Die Wahl des Narkosegases	32
2.3.5.2	Indikationen für eine Beatmung zu bestimmten Forschungszwecken	33
2.3.5.3	Unterschiede zwischen den Mäusestämmen	33
	C57/Bl6 - Mäuse	34
	BALB/C - Mäuse	34
	C3H/HeJ - Mäuse	34
	A/J - Mäuse	34
2.3.5.4	Prämedikationen bei der Maus	35
2.3.5.5	Präoxygenierung	35
2.3.5.6	Die Intubation bei der Maus	36
2.3.5.7	Die Tracheotomie	37
2.3.5.8	Monitoring und Narkoseüberwachung	37
	Blutgasanalysen	37
2.3.5.9	Beatmungssysteme bei der Maus	38
2.3.6	Komplikationen während der Anästhesie	39
3	Eigene Untersuchungen	41
3.1	Zielvorstellungen	41
3.2	Material und Methoden	42
3.2.1	Versuchstiere und Haltungsbedingungen	42
3.2.2	Apparative Ausrüstung	42
3.2.2.1	Aufbau des UNO Micro Ventilator® (UMV)	43
3.2.2.1.1	Flowmeter	45
3.2.2.1.2	Verdampfer	45
3.2.2.1.3	CO ₂ -Absorber	46
3.2.2.1.4	Volumeneinstellung	46
3.2.2.1.5	Regulierung des Beatmungsdruckes	46
3.2.2.1.6	Einstellung der Atemfrequenz	48
3.2.2.1.7	Abluft	48
3.2.2.2	Messparameter und verwendete Messgeräte	49
3.2.2.2.1	Arterieller Blutdruck	49
3.2.2.2.2	Arterielle Blutgasanalyse	49
3.2.2.2.3	Pulsoximeter	49
3.2.2.2.4	Körperinnentemperatur	50
3.2.2.2.5	Histologie	50
3.2.3	Pharmaka	51
3.2.3.1	Substanzen zur Narkoseeinleitung	51
3.2.3.2	Medikamente zur Antagonisierung der Injektionsnarkose	51
3.2.3.3	Pharmaka zur Narkoseunterhaltung	52

3.2.4	Versuchsplanung	53
3.2.5	Versuchsvorbereitung	59
3.2.6	Versuchsdurchführung	59
3.2.7	Statistische Auswertung der Daten	63
3.3	Ergebnisse	64
3.3.1	Ergebnisse der Vorversuche	64
3.3.1.1	Gebrauch des UMV	64
3.3.1.2	Tubus	64
3.3.1.3	CO ₂ -Absorber	65
3.3.1.4	Gasabgabevolumeneinstellung des Gerätes	65
3.3.1.5	Druckeinstellung	67
3.3.1.6	Frequenzeinstellung (AF)	67
3.3.1.7	Sauerstoffflow	67
3.3.1.8	Verdampfeinstellung (Vol.-%)	67
3.3.1.9	Ergebnisse der Gruppen der Vorversuche	68
3.3.2	Ergebnisse der Hauptgruppen	70
3.3.2.1	Klinische Befunde	70
3.3.2.2	Blutgasanalyse	70
3.3.2.2.1	Arterieller pH-Wert (pHa)	70
3.3.2.2.2	Arterieller Kohlendioxidpartialdruck (paCO ₂)	72
3.3.2.2.3	Arterieller Sauerstoffpartialdruck (paO ₂)	73
3.3.2.2.4	Arterieller Basenexzess (BE)	75
3.3.2.2.5	Arterielltes Bikarbonat (HCO ₃ ⁻)	76
3.3.2.3	Herz-Kreislauf-System	78
3.3.2.3.1	Mittlerer arterieller Blutdruck (MAP)	78
3.3.2.3.2	Herzfrequenz (HF)	79
3.3.2.3.3	Körperinnentemperatur (°C)	80
3.3.2.4	Histologische Auswertung	80
3.3.2.5	Zusammenfassung der Ergebnisse	82
4	Diskussion	86
4.1	Narkosegerät UNO Micro-Ventilator®	87
4.1.1	Volumen und Beatmungsdruck	88
4.1.2	Verdampfeinstellungen	90
4.1.3	CO ₂ -Absorber	91
4.1.4	Atemfrequenz	92
4.2	Blutgasanalyse	93
4.2.1	Arterieller pH-Wert	94
4.2.2	Arterieller CO ₂ -Partialdruck	95
4.2.3	Arterieller O ₂ -Partialdruck	96
4.2.4	Arterieller Basenüberschuss (BE) und Bikarbonat	97
4.3	Herz-Kreislauf-Parameter	98

4.3.1	Blutdruck	98
4.3.2	Pulsfrequenz	100
4.3.3	Körpertemperatur	100
4.3.4	Histologie	101
4.3.5	Synopsis	104
5	Zusammenfassung	107
6	Summary	109
7	Literaturverzeichnis	111
8	Tabellenverzeichnis	126
9	Abbildungsverzeichnis	127
10	Abkürzungsverzeichnis	128
11	Danksagung	132
12	Lebenslauf	133

1 EINFÜHRUNG

Kaninchen, Ratten und andere Nagetiere gewinnen in der kurativen tierärztlichen Praxis und in der medizinischen Forschung zunehmend an Bedeutung. Die kostengünstige, einfache Haltung und kurze Reproduktionszyklen machen Nager zum „idealen“ Versuchstier für viele wissenschaftliche Fragestellungen. Dabei ist in Deutschland die Maus mit einem Anteil von 48,8 % an der Gesamtmenge aller Versuchstiere mittlerweile das wichtigste Tier in der Forschung [BMELF, Tierschutzbericht 2001].

Die Forschung im medizinischen Sektor umfasst inzwischen differenzierte operative Methoden, denen die Entwicklung neuer Narkosegeräte und -verfahren, wie z.B. die künstliche Beatmung der Maus, nicht Rechnung getragen hat. Zunehmend wird aber die maschinelle Beatmung der Tiere intra operationem unumgänglich. Einerseits aus anästhesiologischer Sicht, um kontrollierte und standardisierte Bedingungen innerhalb des Versuches zu erreichen und um gleichbleibende kardiovaskuläre Parameter zu erhalten; andererseits aus chirurgischer Sicht, wie beispielsweise beim Modell der bilateralen Ligatur der A. carotis, wo es bei nicht künstlich ventilierten Mäusen zu Atemstörungen kommen kann. Die maschinelle Ventilation ist bei der Maus vor allem in der Lungenforschung [Mitzner et al. 2000] und der Herzforschung [Guo et al. 1998, McConnell et al. 1999, Georgakopoulos und Kass 2000], aber auch in der Hirnforschung [Murakami et al. 1998] etabliert. Bei einer Thorakotomie ist eine kontrollierte maschinelle Beatmung zwingend erforderlich [Schwarte et al. 2000].

Wegen ihrer guten Steuerbarkeit gilt die Inhalationsanästhesie als ideale Narkoseform, um diesen Ansprüchen gerecht zu werden. Hierfür ist Isofluran bei Mäusen das Mittel der Wahl [Cantwell 2001]. Zudem sind besonders kleine Tiere aufgrund ihrer hohen Stoffwechselaktivität während der langen Nachschlafphase nach Injektionsnarkosen durch Hypothermie und Hypoglykämie gefährdet [Kleemann 1989]. Um die Nachschlafphase zu vermeiden, werden Antagonisten verabreicht, die wiederum zu einer Atem- und Kreislaufbelastung führen können. Diese Risiken lassen sich mit einer kontrollierten Beatmung unter Inhalationsanästhesie wesentlich vermindern.

EINLEITUNG

Derzeit ist kein Beatmungsgerät auf dem bundesdeutschen Markt, dessen Eignung, auf einer wissenschaftlichen Studie mit Blutgasanalysen und histologischen Untersuchungen basierend, validiert wurde.

Der UNO Micro-Ventilator[®] (UMV) ist als Narkosegerät zur kontrollierten Beatmung für Mäuse mit einem Körpergewicht von 15 Gramm und schwerer konzipiert.

Ziel der vorliegenden Studie ist es, die Gebrauchsfähigkeit des UNO Micro-Ventilator[®] (UMV) für die Beatmung und die Inhalationsnarkose an einem Mäusemodell zu untersuchen. Zur Durchführung der Experimente werden Mäuse vom Stamm NMRI mit unterschiedlichem Körpergewicht unter Isoflurannarkose verwendet.

2 SCHRIFTTUM

2.1 Physiologie der Atmung

Die Atmung hat folgende Aufgaben: Zum einen die Oxygenierung der Zellen und des Gewebes, zum anderen die Eliminierung des durch den Stoffwechsel produzierten Kohlendioxids (CO_2) aus dem Körper [Schmidt und Thews 2000, Larsen 2001]. Diese beiden Hauptaufgaben werden durch zwei Funktionssysteme erfüllt, die an der Atmung beteiligt sind: Die Lunge, die dem Austausch der Atemgase dient, und das Herz-Kreislauf-System, das für die Organversorgung mit Blut zuständig ist. Der Atemvorgang gliedert sich in mehrere Teilprozesse [Larsen 2001]:

- **Ventilation:** Belüftung der Lungenbläschen (Alveolen).
- **Pulmonaler Gasaustausch:** Sauerstoff diffundiert von den Alveolen in das Blut der Lungenkapillaren und im Austausch dazu diffundiert Kohlendioxid aus dem Lungenkapillarblut in die Alveolen.
- **Transport:** O_2 wird durch die Erythrozyten im Blut zu den Geweben transportiert und CO_2 aus dem Gewebe zurück zur Lunge gebracht.
- **Regulation:** Die Atmung wird durch verschiedene zentrale, chemische und mechanische Vorgänge gesteuert [Schmidt und Thews 2000, Larsen 2001].

Ventilation und Gasaustausch in der Lunge werden auch als „äußere Atmung“ bezeichnet; der Verbrauch von O_2 und die Bildung von CO_2 im Stoffwechsel als „innere Atmung“. Die äußere und die innere Atmung sind über den Transport miteinander verknüpft [Larsen 2001].

2.1.1 Atemmechanik

Während der Inspiration entsteht im Thorax ein Unterdruck, der vor allem durch die Kontraktion des Zwerchfells bzw. der Zwerchfelloberfläche und durch die Weitung des Brustkorbes aufgebaut wird [Schwarte et al. 2000]. Aufgrund der Kontraktion wird das in Richtung Lunge gewölbte Zwerchfell gestrafft und verlagert die Bauchorgane vom Brustraum weg, so dass die Atemluft in die Lunge gesogen wird. Auf dem Weg durch Nase, Mundhöhle, Pharynx, Larynx, Trachea und Bronchien wird die Inspirationsluft gereinigt, angefeuchtet und erwärmt

[Schmidt und Thews 2000, Larsen 2001]. Die Expirationsluft verlässt retrograd die oben genannten Strukturen.

2.1.2 Atemgase Sauerstoff (O₂) und Kohlendioxid (CO₂)

Sauerstoff (O₂)

Die Verteilung des O₂ verläuft entlang des Partialdruckgefälles, da der Partialdruck auf dem Weg von der Lunge hin zur Zelle kontinuierlich abnimmt [Larsen 2001]. In der Umgebungsluft besteht ein Sauerstoffpartialdruck (pO₂) von ungefähr 150 mmHg. Der pO₂ in den Alveolen beträgt hingegen etwa 105 mmHg, im arteriellen Blut ca. 80 mmHg und das venöse Blut hat einen pO₂ von ca. 40 mmHg [Schmidt und Thews 2000, Larsen 2001].

O₂ diffundiert in physikalischer Form durch die alveolokapilläre Membran in das Blut und wird dort in überwiegend chemischer Form an das Hämoglobin der Erythrozyten gebunden; ein sehr geringer Teil des Sauerstoffs verbleibt in physikalischer Form im Blut [Gros 2000, Larsen 2001]. Aus den Kapillaren tritt der Sauerstoff in die Gewebezellen und schließlich in die Mitochondrien über, wo er zur Synthese energiereicher Phosphate dient, wie z.B. Adenosin-Triphosphat (ATP) [Harris 1994]. Die O₂-Affinität des Hämoglobins ist vom pO₂, dem pH-Wert und dem pCO₂ des Blutes, dem Elektrolythaushalt, der Körpertemperatur und der chemischen Struktur des Hämoglobins abhängig [Gros 2000, Larsen 2001].

Veränderungen der O₂-Affinität des Hämoglobins zeigen sich entweder in einer Rechts- oder einer Linksverschiebung der O₂-Bindungskurve. Bei einer Rechtsverschiebung ist die O₂-Affinität vermindert, das bedeutet, dass bei gleichem pO₂ weniger O₂ an Hämoglobin gebunden wird. Bei einer Linksverschiebung sind die Verhältnisse umgekehrt. Bei gleichem pO₂ bindet Hämoglobin mehr O₂, die Affinität nimmt zu, wobei O₂ dann schlechter wieder abgegeben wird [Gros 2000, Larsen 2001].

Kohlendioxid – CO₂

Durch das Herz-Kreislauf-System wird gegenläufig zum Sauerstofftransport Kohlendioxid aus dem Gewebe zur Lunge befördert. Das durch den oxidativen (aeroben) Stoffwechsel angefallene CO₂ in den Zellen, das nahezu ausschließlich in den Mitochondrien gebildet wird, diffundiert als physikalisch gelöstes CO₂ durch das Zytoplasma in das Kapillarblut. Der pCO₂ in der Zelle beträgt ca. 46 mmHg, der im arteriellen und arteriovenösen Blut der terminalen

Strombahn hingegen ca. 40 mmHg, so dass die Partialdruckdifferenz, die eine Voraussetzung für die Diffusion ist, 6 mmHg beträgt [Gros 2000, Larsen 2001]. Dieser Gradient ist wesentlich kleiner als der von Sauerstoff im arterio-venösen Verhältnis. Im Blut wird der größte Teil des CO₂ chemisch an Hämoglobin gebunden, als Bikarbonat (HCO₃⁻) und als Karbamat transportiert, wobei der Rest in physikalischer Form gelöst bleibt. Da das Bikarbonat Teil des Kohlensäure-Bikarbonat-Puffersystems ist, sowie auch das Hämoglobin selbst eines der Puffersysteme ist, nimmt die Atmung über den Kohlendioxidaustausch maßgeblichen Einfluss auf den Säuren-Basen-Haushalt [Gros 2000, Larsen 2001].

Eine Azidose oder Alkalose kann so durch Hyper- bzw. Hypoventilation bis zu einem gewissen Grad kompensiert, aber auch verursacht werden.

In der Lunge ist ebenso ein Druckgradient erforderlich, damit CO₂ abgeatmet werden kann. Dieser Partialdruckgradient besteht zwischen gemischtvenösem pCO₂ und den Alveolen.

Der Partialdruckgradient beträgt ebenfalls 6 mmHg [Larsen 2001].

2.1.3 Die Steuerung der Atmung

Durch die Regulierung der Atmung soll je nach Stoffwechsellaage - d.h. sowohl in Ruhe als auch unter Belastung - eine optimale Ventilation gewährleistet werden [Mutschler et al. 2001]. Dazu registrieren Chemorezeptoren fortlaufend die arteriellen Blutgasparameter p_a-CO₂, p_Ha und p_aO₂. Derartige periphere Chemorezeptoren liegen auf beiden Halsseiten an der Teilungsstelle der A. carotis communis im sog. Glomus caroticum und in den Glomera aortica in unmittelbarer Nähe des Aortenbogens [Gros 2000, Gallego et al. 2001, Mutschler et al. 2001]. Bei diesen Nervengeflechten handelt es sich um ein aus dem Parasympathikus hervorgegangenes Paraganglion [Mutschler et al. 2001]. Die zentralen Chemorezeptoren, die p_Ha und p_aCO₂ registrieren, befinden sich in der Medulla oblongata, in der unter anderem das Atemzentrum lokalisiert ist. Dieses besteht aus einem Netzwerk respiratorischer Neuronen, die den Atemrhythmus mit stetigem Wechsel zwischen In- und Expiration erzeugen [Gros 2000, Mutschler et al. 2001].

Der O₂-Partialdruck wirkt über die Chemorezeptoren im Bereich von A. carotis und Aorta auf die Atmungssteuerung. Der Einfluss von CO₂ und Wasserstoffionenkonzentration hingegen beruht hauptsächlich auf chemosensiblen Strukturen im Hirnstamm [Mutschler et al. 2001].

Neben den bereits genannten spezifischen Reizen durch O₂-Mangel und CO₂-Überschuss beeinflussen auch eine Reihe von unspezifischen Reizen, wie Schmerz und Temperatur oder

auch respiratorische Reflexe (z.B. Hering-Breuer-Reflex), die Atmung. Verschiedene Hormone, wie z.B. Adrenalin und Progesteron, können ebenfalls eine Ventilationssteigerung hervorrufen [Gros 2000, Gallego et al. 2001, Mutschler et al. 2001].

Neueste Untersuchungen gehen davon aus, dass das Verhältnis „chemischer Teil der Atemsteuerung zu zentralem Teil“ bei Neugeborenen zugunsten des chemischen Anteils verschoben ist. Später ist der zentrale Teil der wichtigere, und die chemischen Regulationsmechanismen dienen nur der „Feinabstimmung“ [Gallego et al. 2001].

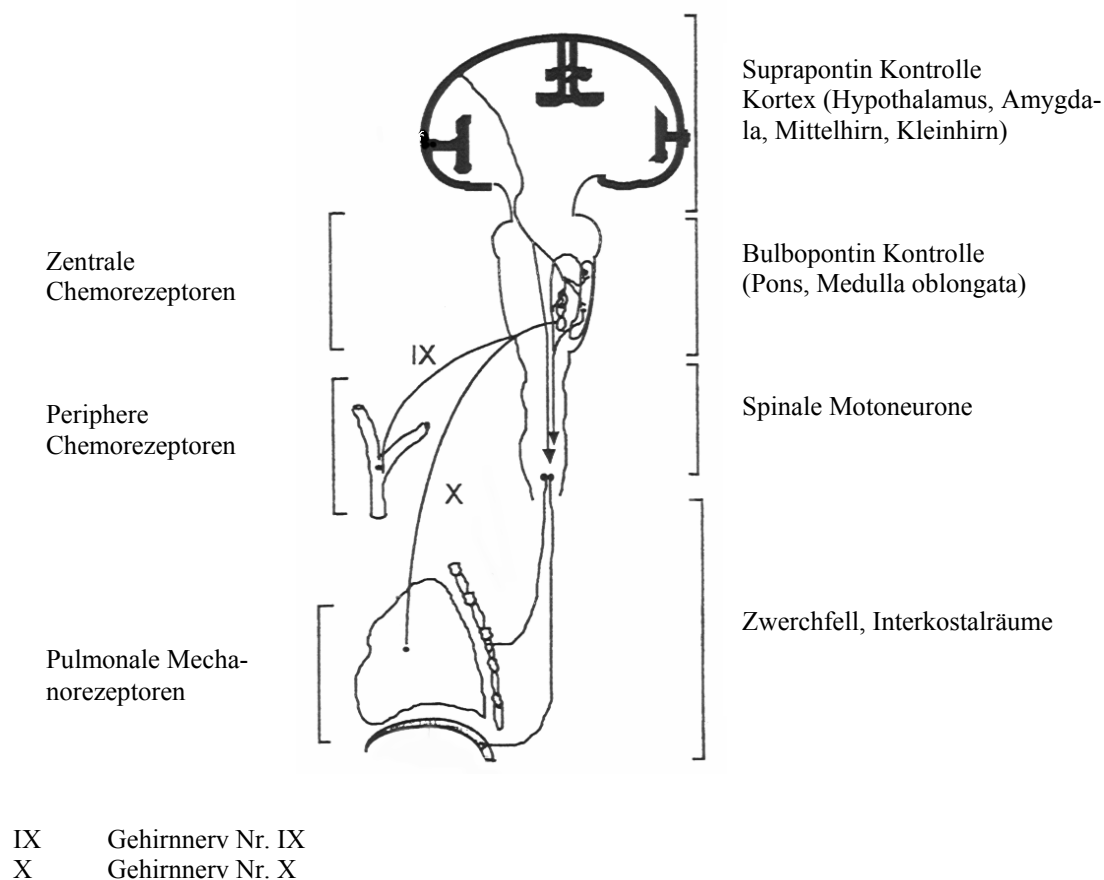


Abb. 1: Schematische Darstellung der Regulation der Atmung [nach Gallego et al. 2001].

2.1.4 Verteilung von Ventilation und Perfusion in der Lunge

Sowohl die Ventilation als auch die Perfusion der Lunge sind nicht homogen verteilt. Die dorsalen Lungenabschnitte sind besser belüftet als die ventralen Areale [Gros 2000, Larsen 2001]. Durch den intrapleurale Druckgradienten, der bei den Haustieren in etwa gleich ist, sind die dorsal gelegenen Alveolen größer als die im mittleren Bereich; die wiederum sind größer als die Alveolen in den ventralen Abschnitten [McDonell 1996].

In ähnlicher Weise, wenn auch unterschiedlich ausgeprägt, ist die Lungenperfusion verteilt. Im Allgemeinen sind die ventralen Lungenbereiche besser durchblutet als die dorsalen. Der Grund dafür ist das druckpassive Verhalten der Lungengefäße, die aufgrund des höheren hydrostatischen Druckes in den ventraleren Arealen erweitert werden. Zusätzliche Gefäße können geöffnet werden. In den dorsalen Lungenabschnitten tritt währenddessen das Gegenteil ein. Manche Alveolen werden lediglich ventiliert, aber nicht perfundiert und bilden den alveolären Totraum [McDonell 1996, Gros 2000].

Diesem Verteilungsmodus von Ventilation und Perfusion liegt die hypoxische Vasokonstriktion (HPV) der Lungengefäße zugrunde, die als Euler-Liljestrand Mechanismus bezeichnet wird [Dumas et al. 1999, Larsen 2001].

2.1.5 Euler-Liljestrand Mechanismus

Die HPV ist bis heute der einzig bekannte pulmonale Blutflussregulationsmechanismus, der zu einer Umverteilung des Blutflusses aus hypoxischen Arealen in besser oxygenierte Areale der Lunge führt, um damit den physiologischen Shuntanteil gering zu halten. Von Euler und Liljestrand beschrieben dieses Phänomen 1946 an einem Katzenmodell. Hierbei wurde der Anstieg des pulmonalarteriellen Druckes unter dem Einfluss von inspiratorisch abfallenden Sauerstoffkonzentrationen gemessen [von Euler und Liljestrand 1946, Theissen et al. 1991, Theissen und Meißner 1996, Dumas et al. 1999]. Dieser Anstieg resultiert aus einer Summe von Tonussteigerungen in hypoxischen Gebieten der Lunge, wodurch es zu einer Umverteilung des Blutes in besser oxygenierte Lungenbereiche kommt [Theissen und Meißner 1996]. Neben dem alveolären pO_2 spielt auch der gemischtvenöse pO_2 als Stimulus für die HPV eine Rolle. Die dazugehörigen Sensoren befinden sich hauptsächlich präkapillar, da sich bei einer Hypoxie der Druck vor allem im arteriellen Schenkel des pulmonalen Gefäßbettes erhöht. Der venöse Abschnitt zeigt hingegen nur eine sehr geringe Kontraktilität [Marshall und Marshall 1983, Staub 1988]. Sensor und Effektor sind die einzelnen Muskelzellen der pulmonalen Ar-

teriolenwand, die auf den Diffusionsgradienten der Sauerstoffspannung zwischen alveolärem Gas und gemischtvenösem Blut mit einer entsprechenden Kontraktion reagieren [Theissen und Meißner 1996].

Die Wirkung der Muskelzellen beziehungsweise der HPV kann durch Medikamente wie z.B. Inhalationsanästhetika oder direkte Vasodilatoren eingeschränkt werden. Zudem kann es z.B. durch eine Sepsis oder durch Veränderungen im Säure-Basen-Haushalt zu einer Schwächung der HPV kommen [Theissen und Meißner 1996].

Im Gegensatz dazu tritt bei einer Erhöhung des CO_2 oder Erniedrigung von O_2 , beispielsweise in der Muskulatur, eine Vasodilatation ein, um die Oxygenierung des Gewebes zu intensivieren und gleichzeitig die Eliminierung des Kohlendioxids zu gewährleisten [McDonell 1996, Gros 2000].

2.2 Anästhesie

2.2.1 Allgemeinanästhesie

In der Allgemeinanästhesie kommt es unter dem Einfluss von Anästhetika zu einer reversiblen Ausschaltung des Bewusstseins, der Abwehrreflexe und meist auch der Muskelspannung sowie zu einer Reduktion des Schmerzempfindens. Dies geschieht durch eine Dämpfung von Teilen des Zentralnervensystems [Paddleford und Erhardt 1992, Erhardt et al. 1998, Mutschler et al. 2001].

2.2.1.1 Eigenschaften eines idealen Narkosemittels

An ein ideales Narkosemittel werden folgende Anforderungen gestellt: 1. Hypnose, 2. Immobilisation, 3. Relaxation und 4. Analgesie. Da keines der zur Verfügung stehenden Injektionsanästhetika diese Anforderungen alleine erfüllt, werden die Anästhetika zum Teil miteinander kombiniert. Generell sollte das Narkosemittel eine möglichst große therapeutische Breite haben und keine Nebenwirkungen erzeugen und zudem eine geringe Toxizität aufweisen. Inhalationsanästhetika sollten nur gering biotransformiert werden, damit sich keine schädlichen Metaboliten bilden. Bei Injektionsanästhetika ist eine rasche und vollständige Biotransformation erwünscht, damit das Anästhetikum nicht länger als nötig im Körper aktiv bleibt. Darüber

hinaus wird ein rasches An- und Abfluten des Anästhetikums erwartet, wodurch eine gute Steuerbarkeit gewährleistet ist [Erhardt et al. 1998, Mutschler et al. 2001].

2.2.1.2 Narkosestadien

Im Verlauf einer Narkose durchläuft der Patient mehrere aufeinander folgende Stadien, die er beim Erwachen retrograd durchschreitet. Man unterscheidet vier Stadien:

Das Analgesiestadium (Stadium I) ist das erste Stadium, das bei i.v.-Applikation von Allgemeinanästhetika innerhalb von Sekunden durchschritten wird. Danach folgt das Exzitationsstadium (Stadium II), das häufig mit erhöhter Unruhe verbunden ist und deshalb so schnell wie möglich durchlaufen werden sollte. Das dritte Stadium ist das Toleranzstadium, das in drei Stufen unterteilt wird. Diese Toleranz wird durch eine Vertiefung der Narkose von Stufe eins hin zu Stufe zwei erreicht. In der Stufe zwei besteht chirurgische Toleranz und wird innerhalb der Narkose angestrebt. Das letzte Stadium ist das Asphyxiestadium (Stadium IV), auch Paralysestadium genannt. In diesem Stadium sind auch die vegetativen Zentren der Medulla oblongata ausgeschaltet. Ohne Beatmung, Abflachen der Narkose und Gegenmaßnahmen stirbt der Patient innerhalb kürzester Zeit [Paddleford und Erhardt 1992, Erhardt et al. 1998, Henke und Erhardt 2001, Mutschler et al. 2001].

2.2.1.3 Inhalationsnarkose mit Isofluran

Der Vorteil der Inhalationsnarkose liegt in der guten Steuerbarkeit dieser Narkoseform, die umso besser ist, je weniger Zeit zwischen Einleitung der Narkose und Erreichen des gewünschten Narkosestadiums bzw. zwischen Anästhesie und der Wiedererlangung des Wachzustandes vergeht. Man spricht hier vom An- und Abfluten des Narkosemittels [Muir et al. 2000, Mutschler et al. 2001]. Ein weiterer Vorteil ist die schonende Applikation des Narkosemittels bei Kleinsäugern, da im Gegensatz zur Applikation der Injektionsanästhetika auf Zwangsmaßnahmen zur Fixation während der Einleitung verzichtet werden kann; denn die Inhalationsanästhesie kann bei diesen Spezies mit einer Ganzkörperkammer eingeleitet werden [Erhardt et al. 1995].

Gerade die Kreislaufverhältnisse von Nagetieren benötigen eine gut steuerbare Allgemeinanästhesie, um unverzüglich auf die Bedürfnisse des Patienten reagieren zu können [Erhardt et al. 1986].

Volatile Narkosemittel - Substanzen, die ausschließlich über den Respirationstrakt aufgenommen werden - sollten schnell an- und abfluten, chemisch stabil, nicht brennbar, hochpo-

tent, kompatibel mit anderen Medikamenten, einfach zu applizieren, ungefährlich für den Anästhesisten ebenso wie für den Patienten und kostengünstig sein [Erhardt et al. 1998, Muir et al. 2000].

2.2.1.4 Isofluran als volatiles Anästhetikum

Isofluran zählt zur Gruppe der halogenierten Ether und ist eine nicht brennbare, etherartig riechende, farblose Flüssigkeit. Es ist stabil gegenüber spontaner Oxidation, Zersetzung durch UV-Licht und Atemkalk und reagiert nicht mit Metall [Ilkiw und Pascoe 1995, Steffey 1996, Mutschler et al. 2001].

Pharmakodynamik

Isofluran induziert wie auch andere halogenierte Ether eine Atemdepression [Steffey 1996, Mutschler et al. 2001], die dosisabhängig ist und dämpfend auf das gesamte ZNS wirkt [Paddleford und Erhardt 1992, Ilkiw und Pascoe 1995]. Ferner besitzt Isofluran einen negativ inotropen Effekt. Durch Senkung des peripheren Gefäßwiderstandes kommt es zur Hypotension [Fitzal et al. 1985, Larach et al. 1990, Mutschler et al. 2001]. Dosisabhängige Wirkungen sind des Weiteren eine Dilatation der Koronararterien und das Absinken des arteriellen Blutdruckes [Larach et al. 1990, Paddleford und Erhardt 1992, Wixson und Smiler 1997]. Die Vasodilatation ist jedoch nicht so ausgeprägt wie beispielsweise unter Halothan [Jensen et al. 1992]. Im Gegensatz zu den anderen halogenierten Ethern bewirkt Isofluran keine Beeinflussung des Herzrhythmus, da der katecholamin-sensibilisierende Effekt auf das Herz oder andere Vasopressoren gering ist [Cripps und Edmondson 1987, Mutschler et al. 2001].

Das Ausmaß der Thrombozyten-Aggregation ist unter Isofluran im Vergleich zu Halothan geringer, was auf einer Abnahme der Affinität des TXA₂-Rezeptors beruht, Liganden zu binden [Hirakata et al. 1995].

Isofluran ruft eine effektive Muskelrelaxation hervor, die durch Dämpfung der neuromuskulären Erregungsüberleitung und Kontraktilität verursacht wird. Zudem verstärkt es die Wirkung nicht depolarisierender Muskelrelaxantien [Fitzal et al. 1985, Ilkiw und Pascoe 1995].

Pharmakokinetik

Der Gradient zwischen der Konzentration von Isofluran in der Atemluft und im Blut, der die Löslichkeit des Anästhetikums im Blut beschreibt, ist verantwortlich für die An- und Abflutungsgeschwindigkeit des Narkosemittels. Da der Blut/Gas-Verteilungskoeffizient mit 1,4 sehr niedrig ist, tritt die Narkose schnell ein und klingt auch schnell wieder ab.

Die Biotransformationsrate beträgt bei Isofluran nur etwa 0,2 %, so dass bisher keine Nieren- und kaum Leberschäden durch toxische Metaboliten beobachtet wurden [Ilkiw und Pascoe 1995, Kramer 1998, Larsen 2001, Mutschler et al. 2001].

2.2.1.5 Applikationsarten für die volatilen Inhalationsanästhetika

Man unterscheidet verschiedene Applikationsarten für die volatilen Inhalationsanästhetika: 1. Kammerinhalation, 2. Maskeninhalation und 3. die Inhalation unter endotrachealer Intubation.

1. Kammerinhalation

Bei der Kammerinhalation befindet sich das Tier während der Narkoseeinleitung in einem durchsichtigen Behälter (Glaszylinder, Ätherkasten oder auch Plastiktüte), der mit einem Gemisch aus Luft und Anästhetikum gefüllt ist. Nachteile der Kammerinhalation sind die ungenaue Dosierungsmöglichkeit des Anästhetikums. Der Vorteil hingegen ist, dass man auf eine Prämedikation der Tiere und das stressende Handling verzichten kann [Erhardt et al. 1986, Flecknell 1996, Erhardt et al. 1998]. Um eine genaue Dosierung zu gewährleisten, kann man die Ganzkörperkammer in ein Kreissystem integrieren [Erhardt et al. 1995].

2. Maskeninhalation

Dieses Narkoseverfahren wird bei Mäusen unter der Voraussetzung, dass keine Beatmung erforderlich ist, am häufigsten zum Aufrechterhalten der Narkose nach Kammerinhalation verwendet. Unter den Begriff „Maskeninhalation“ fallen drei Verfahren: Zum einen die Verwendung einer Plastikflasche, in der sich ein mit Anästhetikum getränkter Gaze- oder Wattebausch befindet. Die Nase wird hierbei vorsichtig in die Flasche gesteckt, die die Funktion einer Kopfkammer übernimmt. Das Tier muss jedoch zuvor durch eine Injektionsnarkose oder Kammerinhalation prämediziert sein. Zum anderen gibt es die Benutzung des „open-drop“-Verdampfers, bei dem die Tiernase in einem passenden Plastikspritzenzylinder positioniert wird. In dem Spritzenzylinder befindet sich ebenfalls ein Gaze- oder Wattebausch, auf den das Anästhetikum getropft wird. Um eine genaue Dosierung zu erreichen, kann eine Kopf-

kammer in ein Kreissystem integriert werden [Erhardt et al. 1986, Sedgwick et al. 1992, Erhardt et al. 1998].

3. Inhalation unter endotrachealer Intubation

Bei der Intubation wird dem Tier, mit dem Ziel einen widerstands- und tottraumarmen Atemweg zu schaffen, ein Tubus in die Trachea geschoben. Standardisierte und kontrollierte Atmungs- und Inhalationsverhältnisse sind nur durch die endotracheale Intubation zu erreichen. Die orotracheale Intubation ist bei größeren Versuchstieren wie Hund, Schaf und Katze mit einem Laryngoskop leicht zu bewerkstelligen [Erhardt 1992]. Die endotracheale Intubation bei Nagetieren ist aufgrund der engen anatomischen Verhältnisse im Pharynealbereich jedoch schwierig und bedarf ausreichender Übung [Erhardt et al. 1998, Muir et al. 2000].

2.2.2 Unterscheidung von Narkosesystemen

Systeme mit Rückatmung

In einem Kreissystem mit Rückatmung passiert die Expirationsluft einen CO₂-Absorber, in dem das Kohlendioxid chemisch gebunden wird, bevor es dem Patienten - nach Wiederauffüllen des verbrauchten Sauerstoffs durch Frischgas - wieder zugeführt wird [Baum 1998].

Ein großer Vorteil der Rückatmungssysteme ist deren geringer Verbrauch an Trägergas und Anästhetikum, so dass ein geringer Frischgasfluss nötig ist. Dadurch sind sie wesentlich ökonomischer und weniger umweltbelastend als Nichtrückatmungssysteme [Gilroy und Haberstroh 1992, Vogler 1997]. Andererseits stellen Rückatmungssysteme hohe technische Anforderungen, da es durch die Rückatmung leicht zu einer Überdosierung von Narkosegasen führen kann [Haskins und Haberstroh 1992, Baum 1998]. Der UNO Mikro-Ventilator[®] (UMV) ist solch ein System mit Rückatmung [UNO[®] Roestvaststaal BV 2001].

Systeme ohne Rückatmung

Im Gegensatz zum Rückatmungssystem ist bei Systemen ohne Rückatmung kein CO₂-Absorber zur Elimination des Kohlendioxids notwendig. Deshalb muss die Expirationsluft mitsamt der darin enthaltenen unverbrauchten Narkosegase aus dem System entfernt und durch Frischgas ersetzt werden [Baum 1998].

Man kann zwei Systeme unterscheiden: Das sind zum einen die flowgesteuerten Systeme, die die Expirationsluft durch entsprechend hohen Frischgasflow verdrängen [Baum 1998].

Das Kuhn-System zum Beispiel oder das Ayre-T-Stück erfordern einen relativ geringen technischen Aufwand. Ferner machen sich Änderungen in der Narkosegaszusammensetzung umgehend bemerkbar, so dass die Narkoseführung verhältnismäßig einfach und sicher ist [Feiereis 1998]. Nachteil der Systeme ist der hohe Frischgas- und somit auch Narkosegasverbrauch.

Zum anderen gibt es die ventilgesteuerten Systeme wie das Ambu-Paedi-System, die die Inspirationsluft durch ein patientennahes Nichtrückatemventil von der Expirationsluft trennen. Somit ist keine Rückatmung möglich [Baum 1998]. Ein Vorteil aller Systeme ohne Rückatmung ist der geringe Atemwiderstand [Gilroy und Haberstroh 1992]. Aus diesem Grund sind solche Systeme für eine Beatmung von sehr kleinen Versuchstieren geeignet.

2.2.2.1 Funktionelle Einteilung

Tab. 1: Unterscheidung von Narkosesystemen nach funktionellen Gesichtspunkten [Gilroy und Haberstroh 1992]

System	Rückatmung	Reservoir	CO ₂ -Absorber
offenes	-	-	-
halboffenes	- (nur wenn FGF > AMV)	+	-
halbgeschlossenes	partiell (AMV > FGF > Uptake)	+	+
geschlossenes	vollständig (AMV > FGF*)	+	+

AMV = Atemminutenvolumen
 FGF = Frischgasflow
 FGF* = Frischgasflow hier gleichbedeutend mit Aufnahme an O₂, N₂O und
 volatilem Anästhetikum
 Uptake = Gesamtaufnahme in den Körper

Offene Systeme

Diese Systeme besitzen weder einen CO₂-Absorber noch ein Frischgasreservoir, so dass es in Abhängigkeit vom Atemzugvolumen des Patienten zu einem unkontrollierten Zustrom von Raumluft in das System kommen kann. Narkoseverfahren im Sinne eines Offenen Systems sind die Kopfkammer oder Kammerinhalation und das „Open-Drop“-Verfahren, wenn sie nicht in ein Gaszuflusssystem integriert sind [Baum 1998].

Halboffene Systeme

Das Ausatemvolumen des Patienten wird vollständig über den Expirationsschenkel aus dem System entfernt, und reines Frischgas wird während der anschließenden Inspiration zugeleitet. Der Frischgasflow muss mindestens dem Atemminutenvolumen entsprechen, bzw. in Abhängigkeit zum jeweiligen System - open-drop mit O₂-Zufluss, Bain-System, Ayre-T-Stück - eingestellt werden [Gilroy und Haberstroh 1992, Baum 1998, Kramer 1998].

Halbgeschlossene Systeme

In dem halbgeschlossenen System ist ein Kohlendioxidabsorber integriert, so dass die Expirationsluft nach Absorption des Kohlendioxids dem Patienten erneut zugefügt wird. Überschüssige Atemgasmengen entweichen über ein Ventil aus dem System. Die Menge des Frischgases ist dabei kleiner als das Atemminutenvolumen, jedoch größer als die vom Patienten verstoffwechselte Gasmenge [Baum 1998].

Geschlossene Systeme

Das System wird als geschlossen bezeichnet, wenn die zugeführte Atemgasmenge dem vom Patienten verstoffwechselten Volumen entspricht. Die Expirationsluft wird nach Passage des CO₂-Absorbers und Ersatz des verbrauchten O₂ vollständig dem Patienten wieder zugeführt [Hartsfield 1996, Baum 1998].

Der Vorteil des Gerätes liegt in dem äußerst geringen Narkosemittelverbrauch und der niedrigen Belastung der Umgebung [Baum 1998].

Die Tatsache, dass der Sauerstoffverbrauch des Patienten individuell wechseln kann und von vielerlei Faktoren abhängig ist, wie z.B. Körpergewicht, Körpertemperatur oder Tiefe der Narkose, führt zu Schwierigkeiten bei der Handhabung des Gerätes, da der Frischgasflow dem Verbrauch entsprechen muss. Aufgrund dessen kann es leicht zu einer Überdosierung oder Unterversorgung mit O₂ kommen, so dass ein genaues Monitoring der Anästhesie unabdingbar ist. Diese Gefahren und die hohen Anforderungen an das Monitoring, sind als Nachteil des geschlossenen Systems anzusehen [Hartsfield 1996].

Der in der vorliegenden Studie verwendete UNO Micro-Ventilator[®] (UMV) soll nach Aussage des Herstellers als ein halbgeschlossenes System arbeiten [UNO[®] Roestvaststaal BV 2001].

2.2.3 Narkoseverfahren mit reduziertem Frischgasflow

Je nach Frischgasflowmengen lassen sich die Anästhesieverfahren noch unterteilen:

In die High-Flow-Anästhesie, bei der der Frischgasflow über 1 l/min liegt, in die Low-Flow-Anästhesie, bei der der Frischgasfluss auf 0,5-1 l/min reduziert wird, und in die Minimal-Flow-Anästhesie mit einem Frischgasflow von unter 0,5 l/min [Baxter 1997, Baum 1998].

Bei der Reduzierung des Frischgasflows wird das Überschussgasvolumen in erheblichem Maße vermindert; gleichzeitig kommt es zu einer prozentualen Erhöhung des Rückatemvolu-

mens. Es ergeben sich so mehrere Vorteile wie zum Beispiel eine bessere Anwärmung und gleichzeitige Anfeuchtung der Anästhesiegase. Darüber hinaus bewirkt die Reduktion eine geringere Umweltbelastung mit polyhalogenierten Kohlenwasserstoffen und auch eine Kostensenkung im Sinne eines reduzierten Verbrauchs der Narkose- und Trägergase [Baxter 1997, Baum 1998].

Nach Alyakine und Kramer [1997] ist neben der Wirtschaftlichkeit und der geringeren Umweltbelastung ein weiterer Vorteil die signifikant kürzere postnarkotische Erholungsphase, die Tiere unter Low-Flow-Anästhesieverfahren im Vergleich zu Tieren benötigen, die unter High-Flow-Narkoseverfahren anästhesiert wurden. Zudem ist der Temperaturabfall während der Narkose geringer und die Anästhesie an sich besser verträglich [Alyakine und Kramer 1997]. Des Weiteren wird unter Minimal-Flow-Anästhesien eine wesentlich geringere Schädigung des Ziliarepithels verursacht als unter einer High-Flow-Narkose [Kleemann 1989, Baum 1998].

2.2.4 Maschinelle Beatmung

Im Gegensatz zur spontanen Ventilation, bei der der Patient die Atemarbeit aktiv leistet, übernimmt die positive Druckbeatmung (mandatorische Ventilation, MV), die eine Zwangsbeatmung darstellt, die Atemarbeit [Haskins und Haberstroh 1992].

Eine Hauptaufgabe der intraoperativen Beatmung ist es, die Atmung, unabhängig vom chirurgischen Eingriff, der Stärke der Atemdepression und der Lagerung des Patienten aufrecht zu erhalten [Wissing 1998].

2.2.4.1 Indikationen zur maschinellen Beatmung

Ziel der künstlichen Beatmung ist, die Sauerstoffversorgung und die CO₂-Abgabe zu gewährleisten. Die künstliche Beatmung ist indiziert, wenn entweder die Spontanatmung des Patienten gehemmt ist oder eine Operation am Thorax vorgenommen werden soll, da bei Öffnung des Brustkorbes der negative intrapleurale Druck verloren geht und infolgedessen die Lunge kollabiert [Muir et al. 2000, Larsen 2001]. Diese Insuffizienz kann durch die Primärerkrankung - Lungenödem, Pneumothorax, Schädigung der zentralen oder peripheren Nervenbahnen - oder durch die Anästhesie und/oder durch peripher wirkende Muskelrelaxantien verursacht werden [Haskins und Haberstroh 1992, Muir et al. 2000].

2.2.4.2 Beatmungsmuster

Die künstliche Beatmung - die Lunge wird durch rhythmisch undulierenden Überdruck gebläht - kann anhand der Ausatemmodi in zwei Gruppen unterteilt werden:

Zum einen in die intermittierende Überdruckbeatmung (IPPV, Intermittent Positive Pressure Ventilation), d.h. die Expirationsluft verlässt passiv - durch die Retraktion des Thorax - die Lunge, und zum anderen in die Wechseldruckbeatmung, wobei die Ausatemluft im Gegensatz zur IPPV aktiv durch Unterdruck aus der Lunge herausgesogen wird [Larsen 2001].

In gewisser Weise eine Mischform ist die kontinuierliche positive Druckbeatmung (Continuous Positive Pressure Ventilation (CPPV)), die heutzutage am häufigsten verwendet wird. Sie besteht aus einer Kombination von intermittierender Überdruckbeatmung (IPPV) und positiver end-expiratorischer Druckbeatmung (PEEP). Dieses Beatmungsmuster ist nur im halbgeschlossenen oder im geschlossenen System durchführbar [Haskins und Haberstroh 1992, Hartsfield 1996].

Intermittent Positive Pressure Ventilation - (IPPV)

Der bestehende Überdruck wird am Ende der Inspirationsphase unterbrochen und sinkt in der Expirationsphase passiv bis auf den Nullwert ab, so dass die physiologischen Druckverhältnisse umgekehrt werden [Hartsfield 1996, Muir et al. 2000]. Die Expirationsphase muss lang genug andauern, damit die passiv entströmende Luft genügend Zeit zum Entweichen hat, da es sonst zu einem Überdruck in der Lunge kommen kann, der wiederum zu einer Lungenüberblähung führt [Haskins und Haberstroh 1992].

2.2.4.3 Positive End-Expiratory Pressure – (PEEP)

Der positive end-expiratorische Druck (PEEP) bedeutet, dass am Ende der Ausatemungsphase ein positiver Druck in den Alveolen bestehen bleibt. Dieser kann entweder am Respirator selbst oder am Überdruckventil vorab eingestellt werden und sollte im Bereich von 2 und 10 cmH₂O liegen [Schmidt-Oechtering und Alef 1995].

Ein Vorteil, mit voreingestelltem PEEP zu arbeiten, ist die Möglichkeit, Lungenareale offen zu halten und zu ventilieren, die dazu neigen atelektatisch zu werden. Außerdem wird eine vergrößerte funktionelle Residualkapazität (FRC) und eine Erniedrigung der intrapulmonalen Shunt-Fraktion erreicht. Es ist also damit ein verbesserter Gasaustausch gewährleistet [Lutch und Murray 1972, Suter 1984, Haskins und Haberstroh 1992, Kohler 1998]. Nachteil der PEEP-Beatmung ist die Verminderung des Herzminutenvolumens, bedingt durch einen redu-

zierten venösen Rückstrom zum Herzen [Lutch und Murray 1972, Beyer und Meßmer 1982, Forst 1993, Schmidt-Oechtering und Alef 1995]. Der verminderte venöse Rückstrom aus großem und kleinem Blutkreislauf ist auf eine Venenkompression zurückzuführen, die aus dem erhöhten positiven intrathorakalen Druck resultiert [Beyer und Meßmer 1982, Dambrosio und Cinnella 1996, Hall und Clarke 2000].

Diese unerwünschten Nebenwirkungen treten nicht nur beim PEEP, sondern aufgrund von intrathorakal veränderten Druckverhältnissen generell bei der künstlichen Beatmung auf [Schmidt-Oechtering und Alef 1995].

Grund dafür ist, dass die physiologischen Bedingungen durch die künstliche Beatmung umgekehrt werden [Kohler 1998]. Im Gegensatz zur physiologischen Spontanatmung, bei der durch Erweiterung des Thorax bei negativem intrathorakalem Druck die Luft in die Bronchien und Alveolen gesogen werden, drückt der Ventilator die Inspirationsluft aktiv in die Lunge des Patienten, die dadurch gebläht wird [Haskins und Haberstroh 1992].

Jeder Atemzyklus besteht aus vier unterschiedlichen Phasen: Der Inspiration, dem Wechsel von In- zu Expiration, der Expiration und dem Wechsel von Ex- zu Inspiration [Hall und Clarke 2000].

2.2.5 Einteilung der Respiratoren

Die Typisierung der Respiratoren geschieht nach ihrer mechanischen Steuerung in volumen- und druckgesteuerte Geräte [Haskins und Haberstroh 1992].

Volumengesteuerte Beatmungsgeräte

Dabei gibt der Respirator das zuvor eingestellte Volumen während der Inspirationsphase ab, ungeachtet des bestehenden Beatmungsdruckes oder des steigenden Beatmungswiderstandes. Die Konsequenz aus einem steigenden Beatmungswiderstand ist ein erhöhter Beatmungsdruck. Diese Geräte sind allerdings aus Sicherheitsgründen meist druckbegrenzt, um ein zu starkes Aufblähen der Lunge zu vermeiden [Haskins und Haberstroh 1992, Schmidt-Oechtering und Alef 1995, Muir et al. 2000]. Dabei wird automatisch auf Expiration umgeschaltet, sobald in der Inspirationsphase vor Erreichen des angestrebten Volumens ein maximaler Beatmungsdruck überschritten wird [Haskins und Haberstroh 1992, Schmidt-Oechtering und Alef 1995].

Druckgesteuerte Beatmungsgeräte

Bei druckgesteuerten Geräten wird so lange Frischgas abgegeben, bis ein voreingestellter Beatmungsdruck im Inspirationsschenkel erreicht wird. Das abgegebene Volumen hat keinerlei Einfluss auf den Wechsel von Inspiration zur Expiration. Erhöht sich der Widerstand im Respirationstrakt durch Veränderungen der Lungendehnbarkeit (Compliance) z.B. bei entstehendem Lungenödem oder auch durch Obstruktionen der Atemwege (Abknicken des Tubus), so wird der gewählte Soll-Druck früher erreicht, und das an den Patienten abgegebene Frischgasvolumen nimmt ab [Haskins und Haberstroh 1992, Schmidt-Oechtering und Alef 1995, Flecknell 1996, Muir et al. 2000].

Ein Vorteil der druckgesteuerten Beatmungsgeräte ist der allmählich abfallende Flow („decelerierender Flow“) während der Inspiration, der durch den ansteigenden Widerstand in den Lungen verursacht wird. Hierdurch wird die Gasverteilung auf Lungenareale mit unterschiedlicher Dehnbarkeit und unterschiedlichen Flusswiderständen deutlich verbessert. Ein weiterer Vorteil ist, dass Leckagen bis zu einem gewissen Grad kompensiert werden können, da sich das Atemzugvolumen aus dem Druck und den im System bzw. in den Lungen herrschenden Widerständen ergibt [Roewer und Thiel 2001].

Der UMV ist dem Aufbau nach ein druckgesteuertes Beatmungsgerät, das eine einstellbare Volumenbegrenzung besitzt.

2.2.6 Probleme der maschinellen Beatmung

Effekte auf die Hämodynamik

Unerwünschte Nebenwirkungen der künstlichen Beatmung treten meist aufgrund von veränderten Druckverhältnissen im Thorax auf [Schmidt-Oechtering und Alef 1995].

Während der Inspirationsphase weitet sich der Brustkorb in der Spontanatmung durch die Kontraktion der Atemmuskulatur. Dadurch baut sich innerhalb des Thorax ein Unterdruck auf und die Luft wird eingesogen. Bei der Ausatmung wird die Lunge dank der Rückstellkräfte der Atemmuskulatur passiv entleert [Wissing 1998, Schwarte et al. 2000, Larsen 2001]. Die Druckdifferenzen des intrathorakalen Druckes bewegen sich in einem Bereich von nur wenigen cmH₂O; dagegen können bei der intermittierenden positiven Druckbeatmung (IPPV) Druckamplituden bis zu 25 cmH₂O auftreten [Schmidt-Oechtering und Alef 1995].

Die Dehnung des Gewebes und der positive intrapulmonale Druck verursachen eine Venenkompression, die einen verminderten venösen Rückstrom zum Herzen mit sich bringt [Beyer und Meßmer 1982, Dambrosio und Cinnella 1996, Hall und Clarke 2000].

Außerdem führen die veränderten Druckverhältnisse im Thoraxbereich auch zu einer Änderung der Herzgeometrie und damit zu einer Senkung des Herzzeitvolumens (HZV) [Forst 1993, Schmidt-Oechtering und Alef 1995, Flecknell 1996, Hall und Clarke 2000]. Eine Verminderung des HZV hat zur Folge, dass es bei anästhesierten Patienten zu einem Abfall des arteriellen Blutdruckes und somit zu einer verschlechterten Gewebeoxygenierung kommt [Griebel und Piantadosi 1991, Hall und Clarke 2000, Muir et al. 2000]. Dies führt zu einer beträchtlichen Einschränkung der Organperfusion besonders der Leber und der Nieren [Beyer und Meßmer 1982].

Ein weiteres Problem ist die Shuntbildung, die aufgrund des Beatmungsdruckes in den Luftwegen aus der Behinderung der Lungenperfusion resultiert. Übersteigt der alveoläre Druck den kapillären Blutdruck, kommt es zu einer Komprimierung der Blutgefäße in den Alveolarsepten; somit besteht zwar eine gute Ventilation, jedoch erfolgt kein Gasaustausch, da das Blut die Lungenkapillaren über direkte arterio-venöse Kurzschlüsse umgeht. In einer gesunden Lunge beträgt der Shuntanteil weniger als 10 % [Muir et al. 2000].

2.2.6.1 Sauerstofftoxizität

Bei einer Hyperoxie liegt der paO_2 über 165 mmHg. Übersteigt er einen Wert von 300 mmHg, so wirkt Sauerstoff ab einer bestimmten Expositionsdauer toxisch [Teufel 1999].

Viele Arbeitsgruppen verwenden als Trägergas für die Beatmung 100 % Sauerstoff [Wiersema et al. 1996, Mitzner 2000, Mitzner et al. 2000, Liu et al. 2002]. Eine Beatmung mit 100 % Sauerstoff kann bei atmosphärischem Normaldruck über mehrere Stunden bedenkenlos durchgeführt werden. Nach 48 Std. Hyperoxie bei atmosphärischem Normaldruck zeigen Mäuselungen sowohl makroskopisch wie auch mikroskopisch keinerlei Veränderungen [Arkovitz et al. 1997].

Wird nach Ayers et al. [1973] und Sackner et al. [1976] 100 % Sauerstoff mit 1 atm zugeführt, so ist dieser bei Mäusen nach 1-2 Tagen, bei Hunden nach 2-3 Tagen und bei Affen nach 2 Wochen letal. Nach 12 Std. kommt es aufgrund einer Enzymhemmung im Gewebestoffwechsel zu Lungenveränderungen [Schmidt und Thews 2000]. Es werden auch die Zellmembranen geschädigt, so dass Funktionen wie der Ionenaustausch gestört werden. Zudem führt die Hyperoxie infolge einer Hemmung der Zellteilung zu einer Unfähigkeit zum Gewebeersatz [Schulz 1973].

Nach 4-6 Tagen bei 95 % - 100 % O₂ sind bei der Maus Schädigungen an Alveolarzellen, intraalveoläre Exsudate, Atelektasen, Zellödeme und Thrombozytenansammlungen zu erkennen [Schulz 1973]. In der Lunge sind durch eine Sauerstoffintoxikation aber auch Lungenödeme, hyaline Membranen, Hämorrhagien und Nekrosen der Epithel- und Endothelzellen zu sehen [Fracica 1991, Muir et al. 2000, Schmidt und Thews 2000].

2.3 Mäuse als Narkosepatienten

2.3.1 Physiologische Daten und Besonderheiten

In „Biology of the Laboratory Mouse“ stellt Bernstein [1966] fest, dass die Maus physiologisch zu wenig erforscht sei und dass mehr Instrumente für die Forschung mit Mäusen entwickelt werden müssten, bevor das gesamte Potential als Versuchstier erkannt werden könne. Obwohl im Laufe der Zeit bereits viel in diese Richtung unternommen wurde, weichen die in der Literatur zu findenden physiologischen Angaben z.B. über die Atemfrequenz zum Teil sehr stark von einander ab [Holland 1973, Döring 1998]. Diese Diskrepanz kommt durch die technischen Schwierigkeiten bei den Messverfahren, die großen Unterschiede unter den einzelnen Mäusestämmen und durch die verschiedenen experimentellen Bedingungen der Arbeitsgruppen zustande [Schwarte et al. 2000].

2.3.1.1 Atmung und Stoffwechsel

Die Maus hat einen hohen Stoffwechselumsatz, was z.B. ein Sauerstoffverbrauch von 3500 ml O₂/kg/Std belegt. Im Vergleich dazu hat der Elefant einen Verbrauch von 155 ml O₂/kg/Std [Kaplan et al. 1983]. Es gibt sehr viele Faktoren, die den Stoffwechsel beeinflussen können, wie z.B. der Mäusestamm, die Tageszeit, Aktivität, die Umgebungs- und die Körpertemperatur [Kaplan et al. 1983]. Kommt es zu einer Störung des Metabolismus, beispielsweise durch die Atmung, resultiert hieraus eine Hypoxie, Hyperkapnie, Azidose und damit verbunden eine Störung der Homöostase [Schwarte et al. 2000].

Ein Faktor ist die Körpertemperatur, die sehr stark mit der Umgebungstemperatur korreliert. Beispielsweise erhöht sich der Stoffwechsel der Maus bei niedrigen Raumtemperaturen [Lindstedt und Schaeffer 2002]; dies ist auch der Grund, weshalb für die Maus sehr unterschiedliche physiologische Körpertemperaturbereiche angegeben werden. Nach Abderhalden

und Gelhorn [1924] liegt die physiologische Körpertemperatur zwischen 33°C und 40°C bei Umgebungstemperaturen von 33°C bis 37°C. Arras et al. [2001] messen eine physiologische Körperkerntemperatur im Wachzustand durch telemetrische Messungen von ungefähr 36,3°C. Was die Atemfrequenz betrifft, geben Crosfill und Widdicombe [1961] physiologische Daten für die Atemfrequenz zwischen 97 /min und 123 /min an, und McIntyre [1971] veröffentlicht Werte von 84-230 /min. Nach den Untersuchungen von Döring [1998] liegt die physiologische Atemfrequenz in einem Bereich von 124 /min bis 177 /min. In der Studie von Schwarte et al. [2000] sind einige Atemfrequenzen unter Spontanatmung in einer Tabelle zusammengefasst. Die Werte reichen von 84 Atemzügen /min bis zu 420 Atemzügen /min. Die Tab. 2 zeigt eine Übersicht zu weiteren Angaben über Atemfrequenzen von anästhesierten spontanatmenden Mäusen in der Literatur.

Tab. 2: Atemfrequenzen von Mäusen in Anästhesie

Autor	Atemzüge / Min.
Crosfill und Widdicombe [1961]	97 /min - 123 /min
Döring [1998]	124 /min - 177 /min
Flecknell [1996]	163 /min – 180 /min
Jacoby und Fox [1984]	163 /min – 180 /min
van Zutphen et al. [1995]	100 /min – 200 /min
McIntyre [1971]	84 /min – 230 /min
Schwarte et al. [2000]	84 /min – 420 /min
Arras et al. [2001]*	140 /min – 150 /min

* telemetrisch gemessene Wachwerte

Atemparameter wie die arteriellen Blutgase können sich bei der Maus innerhalb kürzester Zeit verändern; dies ist besonders für die Narkose wichtig. In den Studien von Lahiri [1975], Barone et al. [1993] und Dalkara et al. [1995] werden pH-Werte zwischen 7,2 und 7,3 angegeben. Wohingegen Bernstein [1966] und Rosenblum et al. [1990, 1992] pH-Werte veröffentlichen, die bei 7,4 liegen. Die Unterschiede hinsichtlich der pH-Werte sind zwischen den jeweiligen Arbeitsgruppen größer als unter den einzelnen Mäusestämmen [Dalkara et al. 1995]. So

ermitteln Barone et al. [1993] pH-Werte von 7,15-7,20 in drei Mäusestämmen und Wolfe [1959] Werte zwischen 7,36 und 7,43 sogar in 10 verschiedenen Mäusestämmen.

Faktoren wie z.B. die Futterzusammenstellung, der pH-Wert des Trinkwassers, die Unterschiede zwischen den Mäusestämmen oder die Umgebungstemperatur können sich aufgrund einer Änderung der Stoffwechsellage auch auf den arteriellen pH-Wert auswirken [Dalkara et al. 1995].

Bei einem paCO_2 von 35 bis 39 mmHg ist der arterielle pH-Wert der Maus (7,27) niedriger als bei der Ratte [Dalkara et al. 1995]. Diese Aussage wird von Lahiri [1975] bestätigt, der in seiner Studie mehrere Säugetierarten untersucht und für die Maus einen physiologischen paCO_2 -Wert von 20 mmHg bei einem pH-Wert von 7,4 angibt. Die Untersuchungen von Arras et al. [2001] bestätigen diesen niedrigen Wert im Wachzustand.

Eine weitere Schwierigkeit, die Atmung von Mäusen zu beurteilen, sind subklinische Lungenerkrankungen, die vor allem bei Mäusen und Ratten, die in Laborkolonien gehalten werden, vermehrt auftreten. Dies kann während der Allgemeinanästhesie zu Problemen bis hin zum unerwarteten Atemstillstand führen [Flecknell 1996].

Die geringe Körpergröße und die hohe Stoffwechselrate der kleinen Nager machen das Narkeosemanagement zu einer Herausforderung [Flecknell 1996].

So ist beispielsweise der Blutfluss in der Leber der Maus mehr als doppelt so hoch wie der der Ratte, und der kardiale Blutfluss beträgt 662,9 ml / (100g \times min) im Gegensatz zur Ratte, mit 475,3 ml / (100g \times min) liegt [Lindstedt und Schaeffer 2002].

In der Tabelle 3 sind Ergebnisse von Blutgasanalysen dargestellt, die von verschiedenen Arbeitsgruppen gemessen wurden.

Tab. 3: Blutgasanalysen der Maus

paCO ₂ [mmHg]	paO ₂ [mmHg]	pHa	Literatur
35-39	100-150	7,27 ± 0,1	Dalkara et al. 1995
20	90	7,33	Lahiri 1975
28,7	173	7,34 ± 0,03	Zuurbier et al. 2002
34 ± 1	97 ± 1	7,33 ± 0,34	Liu et al. 2002
30-40	71-81	7,30-7,45	Furukawa et al. 1998
24-35	85-109	7,22-7,37	Kuwaki et al. 1999
~ 25	~ 102	7,44	Arras et al. 2001*

paCO ₂ [mmHg]	arterieller Kohlenstoffdioxidpartialdruck [mmHg]
paO ₂ [mmHg]	arterieller Sauerstoffpartialdruck [mmHg]
pHa	arterieller pH-Wert
*	Wachwerte der Maus

2.3.1.2 Herz-Kreislauf

Kreislaufparameter wie Blutdruck und Herzfrequenz können sich bei der Maus ebenfalls innerhalb kürzester Zeit verändern und dadurch die Narkose beeinflussen. Es besteht häufig eine Abhängigkeit zwischen dem Blutdruck und der Pulsfrequenz und dem Anästhetikum bzw. der verwendeten Dosis [Dalkara et al. 1995]. Zudem kann der zirkadiane Rhythmus für Unterschiede hinsichtlich der Blutdruckwerte verantwortlich sein, da der Blutdruck der Maus am Nachmittag höher ist als am Morgen. Eine Besonderheit der Maus ist des Weiteren, dass eine Körpertemperaturerhöhung im Gegensatz zur Ratte keine Steigerung des Blutdruckes verursacht. Außerdem kommt es bei manchen Mäusestämmen mit zunehmenden Alter zu einer Blutdruckerhöhung [Kaplan et al. 1983].

Furukawa et al. [1998] stellen fest, dass der Blutdruck bei trächtigen Mäusen niedriger und die Herzfrequenz höher als bei nicht trächtigen ist. Unterschiede zwischen verschiedenen Mäusestämmen werden auch in den Untersuchungen von Kuwaki et al. [1999] deutlich.

Die Tab. 4 gibt eine Übersicht über mittleren Blutdruck und Herzfrequenz bei der Maus, aus der Literatur an.

Tab. 4: Kreislaufparameter bei der Maus in Anästhesie

MAP [mmHg]	HF /min	Literatur
95 ± 9	545 ± 78	Dalkara et al. 1995
66 ± 4	434-538	Zuurbier et al. 2002
61,6 ± 2,6		Liu et al. 2002
60-115	349-582	Furukawa et al. 1998
89-127	590-694	Kuwaki et al. 1999
~ 90	~ 530	Arras et al. 2001*

MAP [mmHg] mittlerer arterieller Blutdruck [mmHg]
 HF / min Herzfrequenz / Minute
 * Wachwerte der Maus

2.3.2 Anatomie des murinen Respirationstraktes

Die Knorpelspannen der Trachea sind nicht vollständig geschlossen, die der Bronchien dagegen schon [Kaplan et al. 1983]. Bei „einer 25-30g Maus“ ist die zugängliche Trachea etwa 3-5 mm lang und hat einen Umfang von rund 2,5 mm [Schwarte et al. 2000]. Eine Besonderheit der anatomischen Verhältnisse ist, dass Mäuse keine Knorpel in den Wänden der Atemwege unterhalb der primären Bronchien haben, und die Alveoli, wie auch bei Ratten und Kaninchen, sich erst postnatal entwickeln [Kaplan et al. 1983]. Diese Entwicklung beginnt am 3. Tag p.n. und ist am 14. Tag abgeschlossen [Warner et al. 1998]. Die linke Lunge besteht nur aus einem Lappen und der rechte Teil der Lunge ist in vier Lungenlappen unterteilt (s. Abb. 2). Die Aufteilung der Lunge ist bei allen Mäusestämmen gleich [Kaplan et al. 1983]. Das Volumen der linken Lunge ist geringer als das der rechten Lunge. Außerdem haben Mäuse keine nutritive Blutversorgung zu den intraparachymalen Atemwegen, was vermutlich an der geringen Gewebedicke der Luftwege liegt [Mitzner et al. 2000]. Bei einer Obstruktion der Blutversorgung werden keine Gefäße von der Carina oder von den Bronchialgefäßen gebildet, sondern von den Interkostalararterien über die Pleura [Mitzner et al. 2000].

Darüber hinaus haben kleine Tiere wie Mäuse einen höheren O₂-Bedarf pro Körperoberfläche als größere Tiere. Eine Besonderheit der Nager und Hasenähnlichen ist, dass sich das Lungenvolumen mit dem Alter vergrößert, jedoch das Verhältnis zwischen Residualvolumen und

Vitalkapazität (VC) im Gegensatz zu anderen Spezies gleich bleibt [Kaplan et al. 1983]. Außerdem ist das Lungenvolumen bei weiblichen Mäusen größer als bei männlichen; dies hängt wohl mit dem erhöhten O₂-Bedarf während der Trächtigkeit und der Laktation zusammen [Schulz et al. 2002].

Die Maus hat eine sehr hohe Compliance der Brustwand mit 23,6 ml/cmH₂O/kg KGW. Die des Menschen liegt im Vergleich dazu bei 2,9 ml/cmH₂O/kg KGW [Lai und Chou 2000]. Die totale Lungenskapazität (TLC) liegt bei $1,05 \pm 0,04$ ml, die funktionale Residualkapazität (FRC) der Maus ist $0,25 \pm 0,01$ ml und die Vitalkapazität (VC) beträgt $0,95 \pm 0,03$ ml [Lai und Chou 2000]. Die FRC ist ein Puffer für den Gasaustausch. Um die niedrige FRC zu kompensieren, hat die Maus eine weit höhere Atemfrequenz als der Mensch, so dass Änderungen in der Alveolargaskonzentration gering bleiben [Lai und Chou 2000].

Die FRC wird nur innerhalb der ersten 6 Wochen größer und bleibt dann konstant, trotz des weiteren Anstiegs des Körpergewichtes [Mitzner et al. 2000].

Der Sauerstoffpartialdruck in den Alveolen ist aufgrund des kurzen Atemweges und der hohen Atemfrequenz bei der Maus höher als bei anderen Tierarten [Kaplan et al. 1983].

Die Dichte der Nerven in der Lunge ist bei der Maus höher als beim Kaninchen und beim Hund, jedoch geringer als bei der Ratte oder beim Kalb. Eine weitere Besonderheit ist, dass die Mäuselunge einen sehr hohen Serotoninspiegel aufweist und einen relativ niedrigen Histaminspiegel. Grund dafür ist das Fehlen der Plasmaaminoxidase. Ob die Dichte der Nerven und der hohe Serotoninspiegel bei der Maus, bei einer Beatmung zu Lungenveränderungen führen, ist bislang noch ungeklärt [Kaplan et al. 1983].

Die Regulation der Atmung ist bei Mäusen mit der von anderen Tierarten wie z.B. Affen, Hunden, Katzen, Kaninchen, Ratten etc. vergleichbar [Gallego et al. 2001].

Die Abbildung 2 zeigt die anatomischen Verhältnisse einer Mäuselunge.

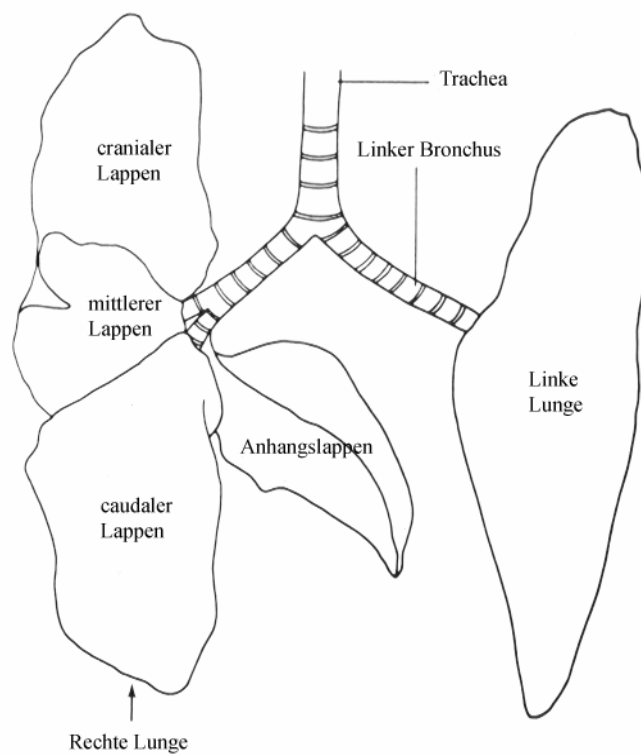


Abb. 2: Die anatomischen Verhältnisse einer Mäuselunge [nach Cook 1983].

2.3.3 Anästhesiologische Parameter bei der Maus

In der Tabelle 5 sind aus der einschlägigen Literatur verfügbare Werte zur maschinellen Beatmung der Maus aufgeführt. Diese unterschiedlichen Ergebnisse von verschiedenen Arbeitsgruppen lassen sich auf die verschiedenen Beatmungsgeräte und individuellen Belange der Tiere im Rahmen der verschiedenen Versuche zurückführen.

Flecknell [1996] gibt 80-100 Atemzüge /min an, wohingegen van Bommel et al. [1998] und Furukawa et al. [1998] die Tiere mit 140 Atemzügen /min beatmen. Brown et al. [1999] setzen 120 Atemzüge /min und van Zutphen et al. [1995] 100-130 Atemzüge /min in ihren Studien ein.

Nach Lai und Chou [2000] benötigt man bei der Maus einen Beatmungsdruck von 30 cmH₂O. Brown et al. [1999] benutzen einen Beatmungsdruck von 20 cmH₂O, um Druckverluste auszugleichen.

Leckagen an der Patienteneinheit verhindern ein Barotrauma. Bedingt durch diese Leckagen ist auch ein höheres Tidalvolumen als errechnet nötig, damit noch genügend Narkosegas in die Lungen der Maus gebracht wird [Liu et al. 2002].

Das Atemzugvolumen (AZV) oder auch Tidalvolumen (TV) genannt, ist das tatsächliche Volumen, das bei einer physiologischen Inspiration eingeatmet wird. Man kann davon ausgehen, dass bei allen Tierspezies das AZV ca. 10 ml/kg KGW beträgt [Erhardt et al. 1998]. Dies entspräche bei einer Maus mit einem Körpergewicht von 30 Gramm einem AZV von 0,3 ml.

Furukawa et al. [1998] berichten, dass das von Dalkara et al. [1995] angegebene Tidalvolumen (TV) von maximal 0,7 ml nicht ausreicht, da dadurch die Spontanatmung nicht verhindert werden kann. Ein zu hohes Tidalvolumen (TV) jedoch führt zu Entzündungsreaktionen mit Produktion von Zytokinen [Cheng et al. 2002].

Je länger die Inspirationsphase ist, umso besser ist die Verteilung des Gases und die Durchmischung [McIntyre 1971]. Sie darf aber auch nicht zu lang sein, da es sonst durch den erhöhten intrathorakalen Druck zu einer Verringerung der Blutmenge kommt, die das Herz bei jedem Schlag auswirft [McIntyre 1971]. Bei längeren Inspirationszeiten als 0,07-0,1 s fällt der Blutdruck innerhalb einer Minute ab, da die Herzfüllung und damit das Herzschlagvolumen zurückgehen [Dalkara et al. 1995].

Bei einem Verhältnis von Inspiration zu Expiration von 1:1 und einer Frequenz von 120 /min bleiben der Maus nur 250 ms für das Ausatmen. Unter normalen Umständen reicht das aus; bei einem erhöhten Atemwegswiderstand kommt es jedoch zur Hyperinflation und Lungenüberdehnung [Volgyesi et al. 2000].

Um eine durch zusätzliche Spontanatmung verursachte kardiozirkuläre Depression zu verhindern, besteht die Möglichkeit, ein nicht-depolarisierendes Muskelrelaxans zu verabreichen [Schwarte et al. 2000]. Diese Option wird von mehreren Arbeitsgruppen (Dalkara et al. 1995, Gomes et al. 2000, Schwarte et al. 2000) in Anspruch genommen. Die Dosierung von Pancuronium, die Gomes et al. [2000] angeben, liegt bei 0,8 mg/kg i.p.. In der Tab. 5 sind in der Literatur veröffentlichte Beatmungswerte dargestellt.

Tab. 5: Bevorzugte Beatmungsparameter für die kontrollierte Beatmung von Mäusen

AF [min ⁻¹]	TV [ml] pro Maus	Beatmungsdruck [cm H ₂ O]	Insp/Exsp	Literatur
120	0,2	20		Brown et al. [1999]
80-100				Flecknell [1996]
140	0,7		0,5	Furukawa et al. [1998]
140	0,2		1	van Bommel et al. [1998]
100-130	0,5-1	5-15	0,5	van Zutphen et al. [1995]
120-140	0,35-0,45			Dalkara et al. [1995]
100-150	0,2-0,7	5-10	0,41	Schwarte et al. [2000]
120	0,17-0,20	8	0,58	Ewart et al. [1995]
80	0,16-0,4			Volgyesi et al. [2000]
150	0,12-0,24			Gomes et al. [2000]
100	0,3		0,25-0,35	Zuurbier et al. [2002]

AF [min⁻¹] Atemfrequenz / Minute
 TV [ml] Tidalvolumen [ml]
 Insp/Exsp Verhältnis zwischen Inspiration und Expiration

Ein weiterer anästhesiologischer Parameter ist die Körpertemperatur. Der Temperaturverlust in der Narkose kann durch ein rasches Absinken sehr gravierend sein, und beruht auf dem extremen Verhältnis von Oberfläche zu Körpergewicht [Holland 1973, Cantwell 2001]. Die Temperaturangaben in der Literatur für anästhesierte Tiere reichen von 29,4°C [Lai und Chou 2000] bis hin zu 40°C [Abderhalden und Gelhorn 1924] (vgl. Kap. 2.3.1.1). Die meisten Arbeitsgruppen geben Körpertemperaturen von 36°C bis 38°C an [Lahiri 1975, Furukawa et al. 1998, Liu et al. 2002, Zuurbier et al. 2002].

2.3.3.1 Narkosestadien

Man geht davon aus, dass die Maus genauso wie andere Tiere die einzelnen Narkosestadien durchläuft, jedoch ist eine exakte Bestimmung der Narkosetiefe beim Kleinsäuger aufgrund spezies- und stammbedingter Unterschiede sehr schwierig [Kramer 1998]. Als Kontrolle für die Narkosetiefe werden bei der Maus verschiedene Reflexe getestet, die im chirurgischen Toleranzstadium alle erloschen sein sollten. Cantwell [2001] sowie Whelan und Flecknell [1993] überprüfen die Narkosetiefe mit dem Stellreflex, dem Zwischenzehenreflex und dem

Kniff in den Schwanz mit zwei Fingernägeln im distalen Drittel. Verlaufen alle diese Manipulationen ohne eine Reflexantwort, so ist das chirurgische Toleranzstadium erreicht [Whelan und Flecknell 1993].

2.3.4 Injektionsanästhetika

Bei Tieren mit geringem Körpergewicht besteht die Problematik der Applikation und der genauen Dosierung von Injektionsanästhetika, um Fehldosierungen zu vermeiden. Zur exakten Dosierung müssen meist Verdünnungen mit NaCl hergestellt werden [Wixson 1994, Flecknell 1996]. Außerdem sollte man bei Kleinsäufern wegen der geringen Muskelmassen nur kleine Volumina an Pharmaka intramuskulär applizieren. Etwas größere Mengen kann man jedoch intraperitoneal verabreichen [Erhardt et al. 1986].

Die am häufigsten verwendeten Injektionsnarkosen sind Kombinationen aus Ketamin und Xylazin oder Pentobarbital. Die Dosis-Angaben in der Literatur variieren zum Teil erheblich, z.B. die Dosierungen für Ketamin / Xylazin werden von 100 mg/kg i.p. / 0,5 mg/kg i.p. [Ohuchi et al. 1999] bis 150 mg/kg i.p. / 12,5 mg/kg i.p. [Zuurbier et al. 2002] angegeben; für Pentobarbital 50 mg/kg i.p. [Erhardt et al. 1984] bis 90 mg/kg i.p. [Wagers et al. 2002].

Die in der eigenen Studie verwendete Injektionsnarkose besteht aus einer Kombination von Medetomidin, Midazolam und Fentanyl und ist vollständig antagonisierbar. Durch die Applikation der Antagonisten kann eine verlängerte Nachschlafphase, die wegen der Hypothermie und des Flüssigkeitsverlustes sehr unerwünscht ist, vermieden werden [Hu et al. 1992]. Ein weiterer Vorteil dieser Injektionsnarkosemethode ist neben der Vermeidung der Nachschlafphase die stressfreie Einleitung der Narkose, denn durch Stress kommt es zur Hyperventilation, die wiederum eine metabolische Azidose nach sich zieht [Erhardt et al. 1984].

Medetomidin ist ein α_2 -Adrenozeptoragonist mit mäßigen analgetischen Eigenschaften. Es besitzt jedoch - im Vergleich zu Xylazin - eine größere Selektivität für α_2 -Adrenozeptoren und ist aus diesem Grunde stärker wirksam als Xylazin. In Kombination mit Inhalationsanästhetika kommt es zur Wirkungspotenzierung [Schmidt-Oechtering und Alef 1995, Erhardt et al. 1998, Mutschler et al. 2001].

Medetomidin führt zu einer partiellen peripheren Vasokonstriktion verbunden mit einem massiven Blutdruckanstieg, zu einer Hyperglykämie und zu einer Bradykardie, die mit AV-Blöcken einhergehen kann [Schmidt-Oechtering und Becker 1992]. Medetomidin verursacht auch bei der Maus eine Sedation und Hyperglykämie, die mit dem spezifischen α_2 -Blocker

Atipamezol kompetitiv antagonisierbar ist und somit aufgehoben wird [Virtanen et al. 1989, Erhardt et al. 1998, Teufel 1999, Ranheim et al. 2000]. Medetomidin ist wasserlöslich und daher mit anderen wasserlöslichen Substanzen mischbar [Henke und Erhardt 2001]. Da die Analgesie durch einen α_2 -Agonisten alleine nicht ausreicht, wird er in Kombination mit einem Opioid verwendet [Hu et al. 1992].

Die Fentanyl-Gruppe (Fentanyl, Alfentanil, Sufentanil, Remifentanil) gehört zu den neuen Substanzen der Opioide, und vermittelt eine ausgeprägte Analgesie. Die Substanzen in der Fentanyl-Gruppe sind Agonisten am μ -Opioid-Rezeptor. Neben dem μ -Opioid-Rezeptor sind noch drei weitere Opioid-Rezeptoren (δ , κ und ORL_1) mit den dazugehörigen Subtypen bekannt. Im Gegensatz zu älteren Substanzen, wie das Morphin selbst oder das Pethidin, sind die unerwünschten Nebenwirkungen wie Histaminfreisetzung, Atemdepression, Übelkeit, Erbrechen und Bradykardien durch vagale Stimulation deutlich reduziert. Reine Antagonisten wie Naloxon heben die Wirkung von Opioiden auf [Erhardt et al. 1998, Mutschler et al. 2001]. Fentanyl ist wie Naloxon wasserlöslich und daher mit anderen Substanzen mischbar [Henke und Erhardt 2001].

Midazolam gehört zu den Benzodiazepinen, die eine eigene Gruppe unter den Tranquillantien bilden. Diese greifen hauptsächlich am limbischen System, aber auch an der Formatio reticularis an, indem sie die hemmende Funktion der Gammaaminobuttersäure (GABA) - Neurone durch Bindung an spezifische Stellen der $GABA_A$ -Rezeptoren verstärken. Die Wirkung beruht darauf, dass die Chloridkanäle früher geöffnet werden und es durch den vermehrten intrazellulären Chloridionen-Einstrom zu einer Hyperpolarisation kommt. Dies führt zu einer verminderten Erregbarkeit der Zelle, und somit zu einer leichten Sedation, Anxiolyse, Hypnose und Muskelrelaxierung [Mutschler et al. 2001].

Midazolam verursacht auch bei der Maus Atemdepression, Hypoxie, Hyperkapnie und Azidose. Dem kann man durch Substitution mit Sauerstoff entgegenwirken [Whelan und Flecknell 1993]. Eine chirurgische Toleranz kann bei Nagern auch nicht mit hohen Dosen Midazolam erreicht werden [Pieri et al. 1981]. Die Wirkung von Benzodiazepinen kann am Rezeptor durch den Benzodiazepin-Antagonisten Flumazenil kompetitiv aufgehoben werden [Erhardt et al. 1998, Teufel 1999, Mutschler et al. 2001]. Midazolam ist im Gegensatz zu Diazepam wasserlöslich und daher mit anderen wasserlöslichen Substanzen mischbar [Henke und Erhardt 2001].

2.3.4.1 Inhalationsanästhetika

Es gibt eine Reihe von Faktoren, die die Inhalationsanästhesie in Hinsicht auf Dosierung, sowie auf An- und Abflutung beeinflussen können und denen darum im Hinblick auf die Wahl der Dosis und der Einleitung Beachtung geschenkt werden sollte. Zu diesen Faktoren zählen Alter und Geschlecht der Tiere, der Ernährungsstatus, der zirkadiane Rhythmus, das Säure-Basen Gleichgewicht, der hämodynamische Status, die endokrinologischen Funktionen, die Lungenfunktion und die Körpertemperatur [McIntyre 1971, Cantwell 2001].

2.3.5 Inhalationsanästhesie bei der Maus

Die Vorteile der Inhalationsanästhesie sind auch bei der Maus die ausgesprochen gute Steuerbarkeit von Tiefe und Dauer der Anästhesie. Dies macht sich letztlich in einer reduzierten Mortalität bemerkbar [Wixson 1994].

2.3.5.1 Die Wahl des Narkosegases

Isofluran ist derzeit das Mittel der Wahl für die Inhalationsnarkose bei der Maus [Cantwell 2001], denn es hat weniger Einfluss auf das Herz-Kreislaufsystem als andere halogenierte Ether und unterliegt einer geringeren Biotransformation als beispielsweise Enfluran [Flecknell 1996]. Zudem ist Isofluran nach Baden et al. [1988] für Mäuse nicht toxisch.

Wie alle halogenierten Ether kann Isofluran aber einen Opisthotonus in der Aufwachphase hervorrufen [Komatsu et al. 1994]. Hinzu kommt, dass Isofluran bei der Maus eine stammspezifisch unterschiedliche Wirkung auf den mittleren arteriellen Blutdruck (MAP) [Zuurbier et al. 2002] und einen dosisabhängigen teratogenen Effekt besitzt [Mazzé et al. 1985 b].

Jedes Narkosegas besitzt einen MAC-Wert (minimale alveoläre Konzentration). Damit können Narkosegase untereinander verglichen werden. Der MAC-Wert, ist die Konzentration, bei der 50 % der Tiere nicht mehr auf einen standardisierten Schmerzreiz reagieren. Um das Toleranzstadium der Anästhesie zu erreichen, ist gewöhnlich ein 1,5-facher MAC-Wert notwendig [van Zutphen et al. 1995]. Sowohl van Zutphen et al. [1995] als auch Flecknell [1996] geben für die Maus einen MAC-Wert von 1,41 % und Wixson [1994] Werte zwischen 1 % und 4 % an.

2.3.5.2 Indikationen für eine Beatmung zu bestimmten Forschungszwecken

Durch das wachsende Interesse vor allem im Bereich der Genforschung versucht man Versuchsabläufe auf murine Tiermodelle zu übertragen und die Vorteile der Maus als Versuchstier zu nutzen [Schwarte et al. 2000]:

Herzforschung

Ein großes Forschungsgebiet ist die kardiovaskuläre und myokardiale Forschung am „open-chest Modell“ der Maus [Michael et al. 1995, Hoit et al. 1997, Kubota et al. 1998, Georgakopoulos und Kass 2000].

Lungenforschung

Auch in der Lungenforschung werden Mäuse eingesetzt. Beispielsweise bei Untersuchungen zu Schäden, die durch die mechanische Beatmung selbst entstehen [Veldhuizen et al. 2001]; aber auch um Krankheitsbilder aus der Humanmedizin nachzustellen, die von Lungenerkrankungen herrühren, z.B. die Angiogenese in der Lunge nach einer Druckerhöhung in den Pulmonalarterien [Gomes et al. 2000, Mitzner et al. 2000].

Hirnforschung

Ein weiteres Gebiet, bei dem die Mäuse beatmet werden müssen, ist die Neurophysiologie. Die Mehrzahl der Arbeitsgruppen beschäftigt sich mit der zerebralen Ischämie [Murakami et al. 1998, Sheng et al. 1999, Li et al. 2000]. Aber auch die Effekte von Substanzen, wie z.B. von L -Arginin auf die zerebrale Hämodynamik, werden untersucht [Liu et al. 2002].

2.3.5.3 Unterschiede zwischen den Mäusestämmen

Die durch bestimmte Zuchtziele entstandenen Unterschiede unter den einzelnen Mäusestämmen in Bezug auf die Inhalationsanästhesie sind zum Teil sehr groß und auch relevant für die Anästhesieforschung. So haben beispielsweise Anästhetika unterschiedliche Auswirkungen auf Herzfrequenz und Blutdruck bei verschiedenen Mäusestämmen [Dalkara et al. 1995, Zuurbier et al. 2002].

Leptin-defiziente Mäuse zeigen zum Beispiel bereits im wachen Zustand Atemdepressionen und **Endothelin-1 defiziente** Mäuse haben veränderte Blutgaswerte [Schwarte et al. 2000].

C57/Bl6 - Mäuse

Mäuse des Stammes C57/Bl6 weisen nach Schwarte et al. [2000] einen physiologischen paCO_2 von 34 mmHg auf; während der paCO_2 von 129 SV/J Mäusen nur bei 24 mmHg liegt [Schwarte et al. 2000]. Das Lungenvolumen von JF1 Mäusen ist geringer als bei C57/Bl6 Mäusen [Schulz et al. 2002]. Interessant ist auch die Tatsache, dass C57/Bl6 Mäuse unter Isoflurananästhesie eine höhere Herzfrequenz zeigen (538 /min) als CD-1 Mäuse (515 /min) oder Balb/C Mäuse (434 /min) [Zuurbier et al. 2002].

BALB/C - Mäuse

Das Anästhesieregime hat keinen Einfluss auf die Herzfrequenz bei den BALB/C Mäusen, im Gegensatz zum C57/Bl6-Stamm [Zuurbier et al. 2002]. Mäuse vom BALB/C-Stamm haben weniger zerebrale Arterien, die miteinander kommunizieren, so dass eine Hirnschädigung durch eine fokale Ischämie ausgeprägter ist als bei anderen Stämmen (z.B. BDF- und CFW-Mäusen). Auch der paCO_2 ist bei BALB/C-Mäusen (36 mmHg) niedriger als bei BDF-Tieren (44 mmHg) [Barone et al. 1993].

C3H/HeJ - Mäuse

Lungenvolumen und Compliance sind bei C3H/HeJ-Mäusen im Vergleich zu C57/Bl6- und A/J-Mäusen am größten [Tankersley et al. 1999]. Innerhalb der ersten 6 Wochen ist die funktionelle Residualkapazität (FRC) bei C3H/HeJ-Mäusen um 50 % größer als bei A/J-Mäusen, jedoch ist der Anteil der linken Lungen an der FRC kleiner als bei A/J-Mäusen. Die durchschnittliche FRC liegt beim C3H/HeJ-Stamm bei 350 μl [Mitzner et al. 2000].

C3H/HeJ zeigen zudem im Gegensatz zu CBA-Mäusen einen signifikanten Anstieg des Blutdruckes mit zunehmendem Alter [Kaplan et al. 1983].

A/J - Mäuse

Das Lungenvolumen der linken Lunge ist bei diesen Mäusen um 3,5 % größer als bei den C3H/HeJ-Mäusen. Die durchschnittliche FRC beträgt etwa 270 μl [Mitzner et al. 2000]. Das Lungenvolumen ist auch größer als bei den Mäusen des C57/Bl6-Stammes [Tankersley et al. 1999].

Mit A/J-Mäusen wird gerade auf dem Forschungsgebiet der Atemwegserkrankungen gearbeitet, weil es bei ihnen im Gegensatz zu C3H/HeJ-Mäusen und C57/Bl6-Mäusen bei Reizen, die

auf die Atemwege einwirken, zu einer stärker ausgeprägten Reflexantwort (airway responsiveness), beispielsweise in Form von Obstruktionen der Atemwege, kommt [Ewart et al. 1995, Volgyesi et al. 2000].

2.3.5.4 Prämedikationen bei der Maus

Eine präanästhetische Allgemeinuntersuchung - die generell bei jedem Tier durchzuführen ist - beinhaltet bei Nagern lediglich die Adspektion. Stresssituationen im Vorfeld der Anästhesie sind zu vermeiden, da sich jegliche Form von Stress negativ auf den Stoffwechsel auswirkt [Erhardt 1989, Hall und Clarke 2000, Cantwell 2001].

Auch präoperatives Fasten ist bei kleinen Nagern nicht indiziert, da wegen der hohen Metabolisierungsrate ein längerer Futterentzug zu einer Hypoglykämie und einer metabolischen Azidose führen kann [Sedgwick et al. 1992, van Zutphen et al. 1995, Flecknell 1996, Hall und Clarke 2000].

Die Gefahr des Erbrechens ist nicht gegeben [Cantwell 2001].

Bei Mäusen werden die gleichen Anästhetika und Anästhesiehilfsmittel wie bei anderen Tierarten verwendet. So kommen α_2 -Agonisten, wie Medetomidin und Xylazin, Benzodiazepine (Diazepam), Phenothiazine (Acepromazin) und Anticholinergika (Atropin) zum Einsatz [van Zutphen 1995, Kramer 1998, Gomes et al. 2000].

Mäuse benötigen relativ hohe Dosen des Anticholinergikums Atropin wegen der körpereigenen Esterasen, die Atropin in der Leber und in der Niere verstoffwechseln [Holland 1973]. Nach Henke und Erhardt [2002] ist eine anticholinerge Prämedikation bei Nagern nicht notwendig.

2.3.5.5 Präoxygenierung

Alle Anästhetika verursachen eine Atemdepression. Um eine Hypoxie und damit eine Azidose zu vermeiden bzw. zu reduzieren, ist es ratsam die Tiere zu präoxygenieren [Whelan und Flecknell 1993]. Eine Präoxygenierung wird vor der Intubation empfohlen. Durch den Anstieg der O₂-Reserven kann das Auftreten einer Hypoxie während einer Apnoephase, die durch das Intubieren induziert wird, verhindert werden [Nimmagadda et al. 2000].

2.3.5.6 Die Intubation bei der Maus

Die endotracheale Intubation bei Nagetieren ist aufgrund der speziesspezifischen anatomischen Verhältnisse im Pharyngealbereich schwierig und bedarf ausreichender Übung [Erhardt et al. 1986, Sedgwick et al. 1992, Flecknell 1996, Erhardt et al. 1998].

Um die Tiere intubieren zu können, müssen sie entweder durch eine Injektionsanästhesie oder durch eine Kammerinhalation in das Anästhesiestadium III₁ oder III₂ gebracht worden sein [Erhardt et al. 1986, Wixson und Smiler 1997]. Von der Mehrzahl der Arbeitsgruppen werden die Mäuse zunächst mit einer Injektionsanästhesie narkotisiert [Dalkara et al. 1995, Brown et al. 1999, Schwarte et al. 2000]. Als endotrachealer Tubus fungiert sowohl bei Mäusen als auch bei Ratten ein Venenverweilkatheter.

Bezüglich der Größe des Katheters geben van Zutphen et al. [1995] eine Länge von 3 cm, einen äußeren Durchmesser von 1,0 mm und einen inneren Durchmesser von 0,5 mm an. Flecknell [1996] empfiehlt dagegen eine Länge von nur 1 cm. Dalkara et al. [1995] verwenden eine 20 GA Kanüle, die einen äußeren Durchmesser von 1,1 mm besitzt. Äußere Durchmesser von 0,4 mm bis 1 mm werden von Schwarte et al. [2000] in Abhängigkeit zum Körpergewicht genannt. Kleine Durchmesser (0,4 mm) sind für neugeborene Mäuse gedacht. Brown et al. [1999] benützen einen modifizierten Tubus, der in einem Winkel von 45° auf 2 cm gekürzt ist und bei dem die Spitze so bearbeitet wurde, dass sie stumpf ist.

Der innere Durchmesser des Tubus soll so groß wie möglich sein, um den Atemwiderstand und damit die Atemarbeit so gering wie möglich zu halten.

Intubiert wird entweder unter Sicht mit Hilfe eines Laryngoskopes oder durch Beleuchtung der ventralen Halspartie von außen mit einer Kaltlichtquelle [Erhardt et al. 1986, Flecknell 1996, Wixson und Smiler 1997].

Im Zuge der Intubation kann eine Reihe von Komplikationen auftreten wie z.B. ein Trauma der oropharyngealen Strukturen durch das Benutzen eines Laryngoskopes, eine Perforation der Trachea beim Einführen des Tubus oder auch ein subkutanes Emphysem [Wixson 1994].

Die endotrachealen Tubi bei der Intubation und bei der Tracheotomie sind allerdings kein sicherer Schutz vor einer Atemwegsobstruktion [McIntyre 1971].

2.3.5.7 Die Tracheotomie

Eine Alternative zur endotrachealen Intubation ist die Tracheotomie. Hierzu wird die Trachea freipräpariert und ein transversaler Schnitt zwischen zwei Trachealspangen im unteren Drittel der Trachea gesetzt. Als Tubus dient ein ungefähr 5 mm langer Katheter, der in die vorbereitete Öffnung eingeführt wird [Schwarte et al. 2000]. Dieser Katheter kann entweder aus Metall bestehen [Wagers et al. 2002] oder aus Kunststoff, wie er von den meisten Arbeitsgruppen gewählt wird. Die verwendeten Größen reichen von 18 GA [Mitzner et al. 2000, Wagers et al. 2002] bis zu 22 GA [Schwarte et al. 2000]. Der Vorteil der Tracheotomie liegt in der Reduzierung des Tubus-Totraumes selbst [Schwarte et al. 2000]. Der Nachteil ist, dass ein Aufwachen der Tiere nicht empfohlen wird, und somit auch die Messungen mit dem gleichen Tier zu einem späteren Zeitpunkt nicht mehr wiederholt werden können [Brown et al. 1999].

2.3.5.8 Monitoring und Narkoseüberwachung

Die Narkoseüberwachung ist eine technische Herausforderung bei Mäusen und man gelangt schnell an die apparativen Grenzen. Die Überwachung beruht somit vornehmlich auf der klinischen Beobachtung des Tieres [Cantwell 2001]. Aufgrund der technischen Grenzen der Messinstrumente bezüglich des hohen Stoffwechsels weisen die wenigen Referenzwerte wie Blutgaswerte, Blutdruck, Atemfrequenz und Herzfrequenz hohe Streuungen auf [Holland 1973, Döring 1998].

Als Hauptproblem der Allgemeinanästhesie bei kleinen Nagern ist die geringe Körpergröße anzusehen [Flecknell 1996]. So ist das Legen von arteriellen und venösen Zugängen wegen der geringen Größe der Blutgefäße kompliziert [Erhardt et al. 1986, Sedgwick et al. 1992, Flecknell 1996, Erhardt et al. 1998]. Die Blutdruckmessung bei der Maus kann beispielsweise nur invasiv durchgeführt werden und gestaltet sich oftmals als Problem [Liu et al. 2002].

Blutgasanalysen

Um eine Blutgasanalyse durchführen zu können, bedarf es einer ausreichenden Menge an Blut. Diese liegt je nach Blutgasanalysegerät bei ca. 100 µl - 300 µl. Da das Blutvolumen jedoch wie auch die Organgewichte im Verhältnis zum Körpergewicht stehen - bei der Maus liegt das Gesamtblutvolumen bei 6,6 % des Körpergewichtes - beträgt das Blutvolumen der Maus nur einige Milliliter [Lindstedt und Schaeffer 2002]. Cantwell [2001] gibt ein Blutvolumen für die Maus mit 50-60 ml/kg an und Lee et al. [1994] sogar ein Volumen von etwa 80 ml/kg. Umgerechnet auf eine 30g Maus sind das bei Cantwell [2001] zwischen 1,5 und 1,8 ml

Blut und bei Lee et al. [1994] 2,4 ml. Erhardt et al. [1984] veröffentlichen Blutvolumina zwischen 2,0–2,3 ml bei Mäusen, deren Körpergewichte zwischen 28 und 32g lagen. Um eine Hypovolämie zu verhindern, soll die entnommene Blutmenge mit der gleichen Menge NaCl wieder aufgefüllt werden [Furukawa et al. 1998]. Es können maximal 10 % des Blutvolumens bedenkenlos entnommen werden. Bei einer 30g schweren Maus würde das einer Blutmenge von 0,3 ml entsprechen [Erhardt et al. 1998].

2.3.5.9 Beatmungssysteme bei der Maus

Derzeit sind nur wenige Beatmungsgerätmodelle für Mäuse auf dem Markt. Der Grund dafür ist, dass für die Beatmung von Mäusen mit intermittierender positiver Druckbeatmung (IPPV) zum einen nur eine begrenzte Anzahl von Referenzwerten über die Beatmung speziell bei Mäusen vorhanden sind und zum anderen die technischen Schwierigkeiten sehr komplex sind [Whelan und Flecknell 1993].

Ein Problem der Beatmungsgeräte dabei ist, dass sie keinen gleichmäßigen Flow oder auch Tidalvolumen aufrechterhalten können, wenn es zu einer Erhöhung des Atemwiderstandes kommt, z.B. bei einer Applikation von kontraktilem Medikamenten wie Acetylcholin in die Lunge. Außerdem führt der Totraum des Systems zu einer Kompression der verwendeten Gase. Die Folge davon ist eine Minimierung des Tidalvolumens, das effektiv zur Maus gelangt [Ewart et al. 1995, Volgyesi et al. 2000].

Es ist zu beachten, dass sich auch der eingestellte Beatmungsdruck und das gewählte Tidalvolumen mit der Temperatur und der Luftfeuchtigkeit der zu inhalierenden Luft verändern [Enhörning et al. 1998]. Kolandaivelu und Poon [1998] empfehlen, um Mäuse einwandfrei mit den handelsüblichen Narkosegeräten beatmen zu können, zur Unterdrückung der Spontanatmung ein Muskelrelaxans zu applizieren.

Gomes et al. [2000] und Wagers et al. [2002] benutzen den SAV-flexiVent[®] [Scireq (Scientific Respiratory Equipment); Montreal, Quebec], der nach Angaben des Herstellers über eine Reihe von Einstellungsmöglichkeiten verfügt wie z.B. Tidalvolumen, Beatmungsfrequenz, Inspirationszeit, Expirationszeit und Verhältnis zwischen Inspiration und Expiration. Darüber hinaus soll die Beatmungskurve, ähnlich der des Gerätes der Firma UNO sinusförmig sein.

Bei Geräten, die aktiv die Expirationsluft aus dem Atemtrakt herausziehen, kann ein negativer Druck aufgebaut werden. Die Beatmung mit einem negativen end-expiratorischen Druck (NEEP) führt zu einer Verringerung der Compliance und zu einer Stimulation von Zytokinen

und Entzündungszellen. Außerdem kommt es zu einer Zunahme der Permeabilität des Lungengewebes [Cheng et al. 2002]. Bei einer Beatmung, die schädliche Auswirkungen auf das Tier hat, wie z.B. durch NEEP, zu hohem Tidalvolumen oder bei einem falschen Verhältnis zwischen Inspirationszeit und Expirationszeit, kommt es auch zu einer vermehrten Produktion von Surfactant [Veldhuizen et al. 2001].

Die Histologie zeigt, dass Tiere, die mit einem Tidalvolumen von 0,21 ml und einem positiven end-expiratorischen Druck (PEEP) von 4 cmH₂O beatmet wurden, Atelektasen, Überdehnungen, leichte Blutungen und Stauungen aufweisen. Werden diese Schädigungen stärker, so kommt es zu interstitiellen Entzündungen [Veldhuizen et al. 2001].

Daneben sind noch Beatmungsgeräte von anderen Herstellern erhältlich, die im Gegensatz zum UNO Micro-Ventilator[®] (UMV) keine halbgeschlossenen Systeme, sondern halboffene oder offene sind, wie z.B. von Columbus Inst., Kent-Scientific, CWE Ardmore PA, Harvard Instr. oder Voltek Ent..

Jedoch gibt es auch Arbeitsgruppen, die sich für ihre speziellen Bedürfnisse selbst einen Beatmer konstruieren [Volgyesi et al. 2000, Schulz et al. 2002].

2.3.6 Komplikationen während der Anästhesie

Die häufigsten Komplikationen bei den kleinen Nagern während der Allgemeinnarkose sind: Atemdepression, bzw. OP-bedingter Blutverlust und Hypothermie [Henke et al. 1998].

Atemdepression

Neben der bereits erwähnten Vorschädigung des Respirationstraktes durch subklinische Infektionen kann eine Überdosierung von Anästhetika oder auch die Wahl eines ungeeigneten Anästhesieverfahrens Grund für respiratorisch bedingte Komplikationen sein [Flecknell 1996, Erhardt et al. 1998].

Klinische Anzeichen der Atemdepression sind atypische Atembewegungen, Zwerchfellatmung bis hin zur Schnappatmung, sinkende Atemfrequenz und zyanotische Verfärbung von Haut und Schleimhäuten [Henke und Erhardt 1996, Erhardt et al. 1998].

Messbare Parameter liefert die arterielle Blutgasanalyse. Bei einer respiratorischen Insuffizienz mit Hypoventilation ist der CO₂-Gehalt im arteriellen Blut erhöht, wohingegen der arterielle Sauerstoffpartialdruck entweder unverändert oder erniedrigt ist, was insbesondere bei Spontanatmung von Raumluft der Fall ist [Henke und Erhardt 1996].

Durch einen ausgeprägten Kohlendioxidanstieg kann es durch eine Depression des ZNS zu einem narkoseähnlichen Zustand bis hin zur Apnoe kommen. Und durch die Sensibilisierung des Herzens zu Arrhythmien bis hin zum Herzstillstand [Henke und Erhardt 1996, Hall und Clarke 2000]. Die Atemdepression als Komplikation ist aber nur bei einer Anästhesie, bei der die Spontanatmung erhalten bleiben muss, relevant.

Blutverlust

Die Maus besitzt ein Gesamtblutvolumen von 6,6 % des Körpergewichtes. Die geringe Blutmenge erklärt die Problematik von Blutentnahmen. Bei einem Verlust von über 10 Prozent des Gesamtblutvolumens ist mit ernsthaften Nebenwirkungen zu rechnen [Erhardt et al. 1998].

Hypothermie

Eine besondere Gefahr besteht aufgrund des Verhältnisses von kleinem Körpergewicht und großer Körperoberfläche in der Hypothermie. Als Folge einer Hypothermie kommt es zu einer verminderten Organperfusion und dadurch zu einer schlechteren Metabolisierung der Anästhetika [Cantwell 2001].

Als Hauptursache ist die verminderte Wärmeproduktion aufgrund der zentralnervösen Dämpfung des Temperaturzentrums unter Allgemeinanästhesie, die fehlende Muskelaktivität und auch der erhöhte Wärmeverlust über die Körperoberfläche anzusehen.

Durch die zentralnervöse Dämpfung des ZNS bleiben regulierende Mechanismen wie Zittern oder Piloerektion aus; der Stoffwechsel reduziert sich, die Muskelspannung wird vermindert und die Bewegungsmöglichkeit fehlt, so dass eine ausreichende körpereigene Wärmeproduktion nicht mehr gewährleistet ist.

Der erhöhte Wärmeverlust kommt durch die anästhetikabedingte Vasodilatation, die operationsbedingte Rasur und Desinfektion und schließlich durch die OP-Wunde selbst zustande [Flecknell 1996, Erhardt et al. 1998, Hall und Clarke 2000].

3 EIGENE UNTERSUCHUNGEN

3.1 Zielvorstellungen

Ziel der vorliegenden Arbeit ist es, zu überprüfen, inwieweit der UNO Micro-Ventilator® (UMV) (siehe Abb. 3) zur Durchführung einer künstlichen Beatmung unter Isoflurannarkose bei Mäusen geeignet ist. Es sollen der Beatmungsdruck, die Beatmungsfrequenz und das Atemzugvolumen ermittelt werden, welche für eine suffiziente Aufrechterhaltung der physiologischen Atemverhältnisse unter einer Inhalationsnarkose notwendig sind. Es wird unter klinischen Belangen nach den passenden Beatmungseinstellungen gesucht.

Die Auswirkungen von Beatmung und Inhalationsanästhesie auf das Tier sollen durch Beurteilung der Herz-Kreislaufparameter, wie Blutdruck und Herzfrequenz, die Blutgasanalysen und der histologischen Aufarbeitung des Lungengewebes post mortem aufgezeigt werden.

Das Tierversuchsvorhaben wurde gemäß § 8a des Deutschen Tierschutzgesetzes bei der Regierung von Oberbayern angezeigt und genehmigt.

3.2 Material und Methoden

3.2.1 Versuchstiere und Haltungsbedingungen

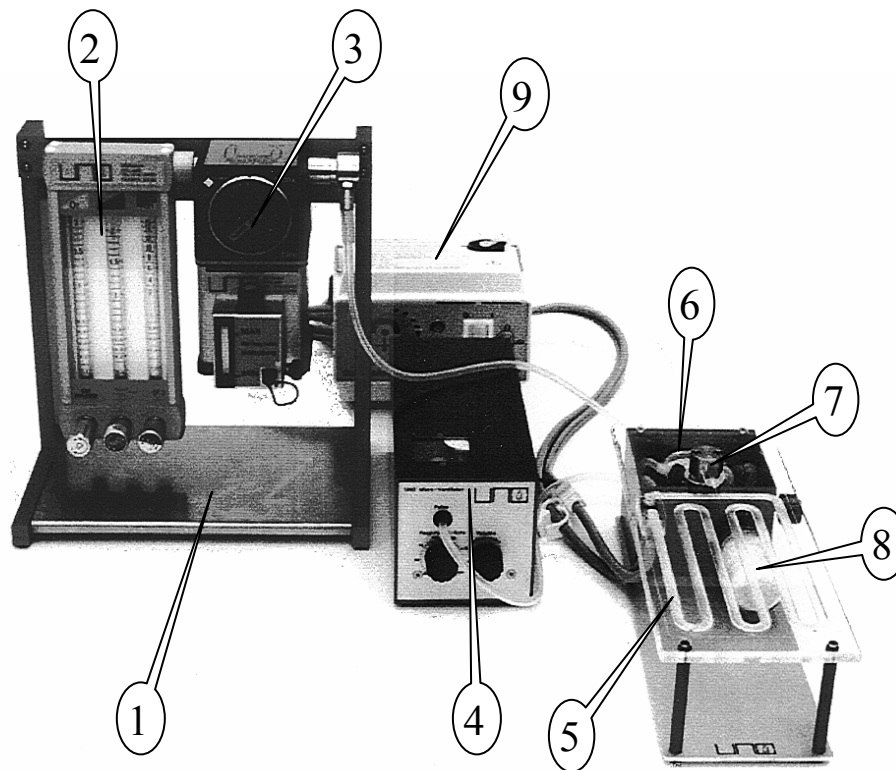
Als Versuchstiere werden für die Hauptversuche insgesamt 34 männliche und weibliche NMRI Mäuse mit einem durchschnittlichen Körpergewicht von 38 Gramm verwendet (Gewichte von 25 bis 50 Gramm). Im Rahmen der Vorversuche werden 54 Tiere mit einem durchschnittlichen Körpergewicht von 36 Gramm eingesetzt. Die Tiere werden in Makrolon[®]-Käfigen Typ IV in Gruppen von bis zu fünf Tieren auf entstaubter und entkeimter Weichholzfaser (Fa. Altromin International, Lage) gehalten. Die Räume sind klimatisiert, weisen Raumtemperaturen zwischen 20°C und 23°C und eine relative Luftfeuchtigkeit von 60 bis 70 Prozent auf. Die Tiere können Futter in pelletierter Form und Wasser aus Trinkflaschen ad libitum aufnehmen. Ein automatisches Beleuchtungsprogramm regelt in den fensterlosen Tierställen die Hell-Dunkel-Phasen von jeweils 12 Stunden.

Die Studie ist als Finalversuch angezeigt, so dass nach Beendigung der Inhalationsanästhesie die Tiere schmerzlos getötet werden.

3.2.2 Apparative Ausrüstung

Der UNO Micro-Ventilator[®] (UMV) wurde speziell als mechanisches Beatmungsgerät für Tiere mit Körpergewichten von über 15 Gramm konstruiert. Das Beatmungsmuster des UMV soll auf dem natürlichen Atemmodus in Form einer sinusförmigen Beatmungskurve ohne Druckplateauphase beruhen [UNO[®] Roestvaststaal BV]. Das Beatmungsgerät arbeitet nach Angaben des Herstellers druck-, frequenz- und volumengesteuert, wobei die Druckgrenzen, die Frequenz und das Volumen, das abgegeben wird, einzustellen sind. Durch Vorschalten eines Präzisionsverdampfers lässt sich der UMV auch als Anästhesieapparat verwenden [UNO[®] Roestvaststaal BV]. Es handelt sich um ein halbgeschlossenes Beatmungsgerät mit teilweiser Rückatmung des Atemgases. Abb. 3 zeigt den in ein Kreissystem integrierten UNO Micro-Ventilator[®] (UMV)

3.2.2.1 Aufbau des UNO Micro Ventilator® (UMV)

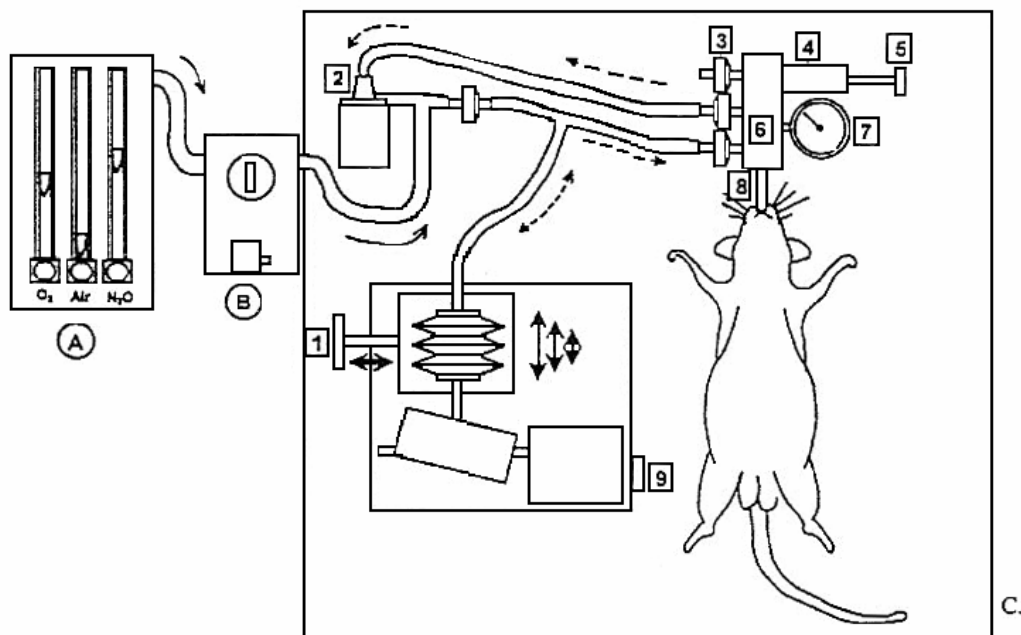


- | | | | |
|----|--|----|---------------------------|
| 1: | Metallgestell mit Flowmeter und Verdampfer | 6: | Manometer |
| 2: | Flowmeter | 7: | Tubusadapter |
| 3: | Verdampfer | 8: | CO ₂ -Absorber |
| 4: | Beatmungseinheit | 9: | Wassererwärmer |
| 5: | OP-Tisch | | |

Abb. 3: Übersicht des in ein Narkosesystem integrierten UMV

Der UMV (UNO Micro-Ventilator®, UNO® Roestvaststaal BV, 6900 AA Zevenaar, NL) besteht aus 2 Komponenten, die miteinander in Verbindung stehen: Der Beatmungseinheit und dem Operationstisch. Das Flowmeter und der Verdampfer sind zusätzlich an einem Metallgestell nebeneinander angebracht. Vom Verdampfer führt der für den Frischgaszufluss zuständige durchsichtige Kunststoffschlauch in die Rückseite des Operationstisches. Außerdem befinden sich neben dem Anschluss für den Frischgasflow auch Schlauchanschlüsse für die Abluft und die Beatmungseinheit. Der Operationstisch besteht zudem aus der beheizbaren Operationsfläche, dem CO₂-Absorber, dem Manometer, dem Beatmungsdruckregler und dem Adap-

ter für den Tubus. Die Beatmungseinheit besitzt an der Vorderseite zwei Drehregler für die Einstellung der Beatmungsfrequenz und des Beatmungsvolumens. Auf der Oberseite ist eine Plexiglasscheibe (Höhe 5 cm, Breite 4,7 cm) eingefasst, durch die man zum einen den Atembalg und zum anderen eine skalierte Scheibe für das eingestellte Beatmungsvolumen erkennen kann. Auf der Rückseite des Gehäuses sind der Anschluss für den Netzstecker und der Kippschalter zu finden, mit dem man den UMV in Betrieb nehmen kann. Zu dem Narkosesystem gehört ein beheizbarer Wasserbehälter mit integrierter Pumpe, um einen Wasserfluss durch die Heizröhren der Operationsfläche zu ermöglichen. Die Temperatur des Wassers, das durch eine mit Schraubverschluss versehene Öffnung auf der Oberseite des Gerätes eingefüllt werden kann, ist stufenlos mit einem speziell dafür angefertigten Kunststoffstift regelbar. Durch ein rundes Fenster an der Seite des Wassertanks kann man anhand der Markierungen „Min.“ und „Max.“ den Wasserstand ablesen. In der Abb. 4 ist die technische Zeichnung des UMV zu sehen.



UNO[®] Roestvaststaal

- | | | | |
|----|---------------------------|----|-------------------------|
| 1. | Volumenregler | 6. | Kontrollventile |
| 2. | CO ₂ -Absorber | 7. | Manometer |
| 3. | Unterdruckventil | 8. | Anschluss für Tubus |
| 4. | Überdruckventil | | (Luer-Verschluss) |
| 5. | Frishgasdruckregler | 9. | Beatmungsfrequenzregler |

- A. Flowmeter für O₂ (von 0,2 bis 2 l/min). Es besteht auch die Möglichkeit einer getrennten Zugabe von O₂, N₂O und Druckluft mit Low-Flow-Regelung.
- B. Verdampfer für den Gebrauch von Isofluran
- C. Konzept des UNO Micro-Ventilators[®] für die künstliche Beatmung von Mäusen und Ratten. Einstellungsmöglichkeit für Atemfrequenz, Volumenabgabe und Beatmungsdruck mit sinusförmiger Beatmungskurve.

Abb. 4: Technische Zeichnung des UMV (beheizbarer Tisch nicht dargestellt)

3.2.2.1.1 Flowmeter

Das Flowmeter ist ein essentieller Bestandteil des Narkosegerätes und reguliert den Sauerstoffflow. Das mitgelieferte Flowmeter (Höhe 28,2 cm, Breite 13,3 cm, Tiefe 23,0 cm) leistet eine O₂-Förderleistung zwischen 0,2 und 2 l/min. Es besteht aus einer - in einer Halterung fixierten - vertikalen Glasröhre, auf der eine Skalierung in 100 ml Schritten angebracht ist. In der Glasröhre befindet sich ein spindelförmiger Schwimmer, der sich - je nach durchfließender Sauerstoffmenge - in entsprechender Höhe in der Röhre frei bewegen kann.

3.2.2.1.2 Verdampfer

Durch den Präzisionsverdampfer (Sigma[®] Elite Vaporizer, Penlon Limited, Abingdon, Oxon (UK)) wird die Inhalationsgaskonzentration gesteuert; der Einstellungsbereich ist stufenlos von 0,2 bis 5 Vol.-% regelbar. Der Verdampfer ist für Gasflows zwischen 0,2 und 15 l/min geeignet und ist in der Lage, Lufttemperaturschwankungen von +15°C bis +35°C (bei Normaldruck 1013 mbar) zu kompensieren, da der Dampfdruck des Narkosemittels temperaturabhängig ist. Anstelle des Penlon Sigma[®] Elite kann auch jeder andere Präzisionsverdampfer mit dem UMV verbunden werden.

Der Verdampfer, mit dem der UMV betrieben wird, benötigt einen Mindestflow von 0,2 l/min, um aber einen genügend großen Gasflow im System zu erhalten, wird in den eigenen Untersuchungen ein Frischgasflow von 0,5 l/min gewählt.

3.2.2.1.3 CO₂-Absorber

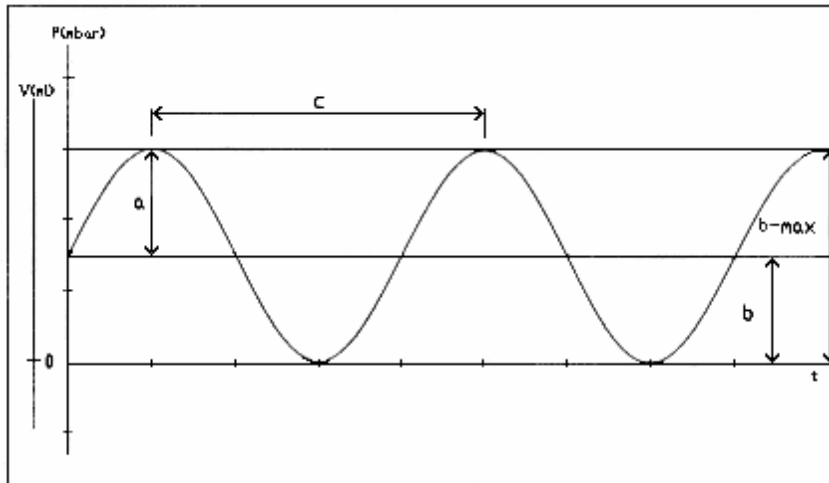
Der CO₂-Absorber liegt im Expirationsschenkel unmittelbar vor dem Frischgaszufluss. Der zylinderförmige Glasbehälter (Höhe 8,4 cm, Durchmesser 4 cm) ist unter der Operationsfläche aus Plexiglas horizontal durch ein Gewinde mit dem Operationstisch verbunden. Der CO₂-Absorber muss mit Atemkalk gefüllt werden (Amsorb[®], Armstrong Medical Ltd., Coleraine, North Ireland) und weist zwei Öffnungen auf. Einmal den Zugang für die CO₂-haltige Ausatemluft, der an der Verbindungsstelle zwischen Behälter und Operationstisch liegt, und zum zweiten eine Öffnung, die das Ausströmen der gefilterten Expirationsluft gewährleistet. Hierzu ist ein Edelstahlrohr (Länge 7,5 cm) mit einem Durchmesser von 0,5 cm an dem Operationstisch befestigt, um die Öffnung in Nähe des Absorberbodens zu platzieren und somit die Filterung der ausgeatmeten Luft zu sichern.

3.2.2.1.4 Volumeneinstellung

Das einzustellende Volumen ist die Gasmenge, die von dem Beatmungsgerät abgegeben und anschließend vom Gerät wieder aktiv aufgenommen wird. Dieses Volumen stimmt jedoch nicht mit der Menge überein, die der Patient nach Passieren des Tubus erhält. Die Volumeneinstellung erfolgt über einen Drehknopf an der Beatmungseinheit und ist ebenfalls stufenlos regelbar. Es können Werte von 0,1 ml - 24 ml angewählt werden. In den Versuchen mit Mäusen werden Werte zwischen 7 ml und 11,5 ml gewählt.

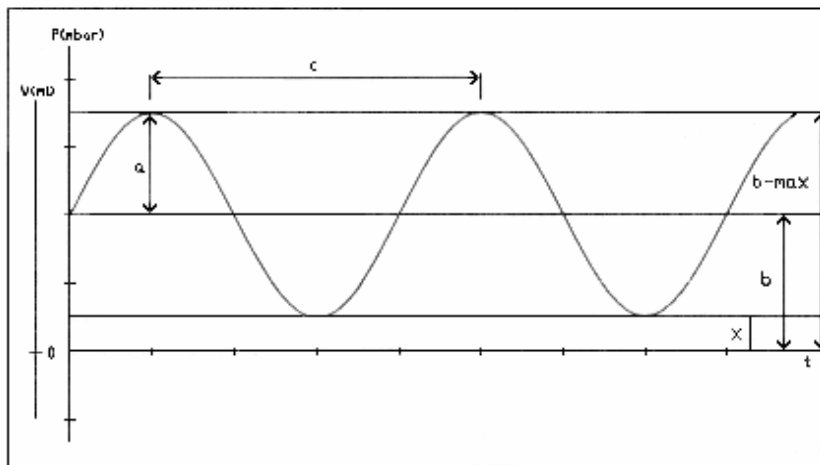
3.2.2.1.5 Regulierung des Beatmungsdruckes

Die stufenlose Regulierung des Beatmungsdruckes erfolgt mit einem Drehknopf am Operationstisch. Der eingestellte Druck, dessen Bereich zwischen 0 mbar und bis 80 mbar liegt, verfügt über keine Begrenzung und wird über ein mechanisches Manometer angezeigt. Die Einstellung eines PEEP ist möglich. Es ist allerdings darauf zu achten, dass der angezeigte Druck sich nur auf das Kreissystem innerhalb des Gerätes bezieht und nicht der Druck ist, der am Tubus ankommt. Das Gerät benötigt für die Expiration genauso lang wie für die Inspiration, was bedeutet, dass das Zeitverhältnis zwischen Inspiration und Expiration 1:1 beträgt. Dieses Verhältnis lässt sich nicht verändern. Das Beatmungsmuster des UMV basiert auf dem natürlichen Muster der Atmung in Form einer sinusförmigen Kurve ohne Druckplateauphase [U-NO[®] Roestvaststaal BV] und ist fest vorgegeben. Die Abbildungen 5 und 6 zeigen die sinusförmige Beatmungskurve ohne und mit eingestelltem PEEP.



© Copyright

Abb. 5: Kurve des Beatmungsmusters des UMV ohne eingestelltem positiv end-expiratorischem Druck (PEEP)



© Copyright

a	Abgabevolumen
b	mittlerer Beatmungsdruck
b-max.	maximaler Beatmungsdruck, der am Gerät eingestellt wird
c	Atemzug (Inspiration und Expiration)
V(ml)	Abgabevolumen in ml
P(mbar)	Beatmungsdruck in mbar
X	PEEP (positiv end-expiratorischer Druck)
t	Zeit

Abb. 6: Kurve des Beatmungsmusters des UMV mit eingestelltem PEEP

3.2.2.1.6 Einstellung der Atemfrequenz

Die Atemfrequenz kann über einen Drehknopf an der Vorderseite der Beatmungseinheit stufenlos eingestellt werden. Der zur Verfügung stehende Einstellungsbereich liegt zwischen 25 und 220 Beatmungszügen /min. Von 25-100 Beatmungszügen /min ist dies in 5-er Schritten möglich und von 100-220 Beatmungszügen /min in 10-er Schritten.

3.2.2.1.7 Abluft

Im Operationstisch ist ein Überdruckventil in das Kreissystem integriert. Überschüssiges Gas kann über den Anschluss „outlet“ durch einen Schlauch in das Abluftsystem eingespeist werden. In der Tabelle 6 sind die technischen Daten des UMV aufgelistet.

Tab. 6: Der UMV hat folgende Charakteristika:*

Abgabevolumen einstellbar an der Beatmungseinheit	0,1 ml – 24 ml
Atemfrequenz	25 – 220 /min
Druck im System ³	≥ 0 mbar - aufwärts
PEEP	möglich
Verhältnis zwischen Inspiration und Expiration	1 : 1 (Sinusform)

PEEP positiv end-expiratorischer Druck

³ Abhängig von der Größe des Endotrachealtubus.

* © Copyright UNO

3.2.2.2 Messparameter und verwendete Messgeräte

3.2.2.2.1 Arterieller Blutdruck

Über einen Katheter (Portex[®], Non-Sterile Polythene Tubing, 0,28 mm ID / 0,61 mm OD, SIMS Portex Ltd. UK) in der A. carotis wird über einen auf Herzhöhe angebrachten Druckaufnehmer und Druckwandler (Statham[®], Fa. American Optical, München) der mittlere arterielle Blutdruck (MAP) kontinuierlich in Form eines digitalen Druckwertes dargestellt. Auf einem Bildschirm ist zudem eine Druckkurve zu sehen, anhand derer die Herzfrequenz berechnet werden kann.

Um das Einführen des Katheters zu ermöglichen, wird die Spitze des Katheters durch Erwärmen konisch verjüngt und ausgedünnt. Der Katheter wird mit einem Faden (6-0 Vicryl, Ethicon[®], Norderstedt) in der A. carotis communis fixiert. Die Arterie ist kopfwärts (Abgang der A. carotis interna und A. carotis externa) zu ligieren (6-0 Vicryl, Ethicon[®], Norderstedt) (siehe Kap. 3.2.6). Der Katheter wird über eine Perfusionsleitung (PE Spritzenpumpenleitung, Clinico[®], Bad Hersfeld) mit dem Druckaufnehmer verbunden.

3.2.2.2.2 Arterielle Blutgasanalyse

Mit einem Blutgasanalysegerät (Synthesis[®] 10, Fa. Instrumentation Laboratory GmbH, Kirchheim) werden neben dem pH-Wert [$-\log c(\text{H}^+)$], dem arteriellen Kohlendioxidpartialdruck pCO_2 [mmHg] und dem arteriellen Sauerstoffpartialdruck pO_2 [mmHg], das Standardbikarbonat HCO_3^- [mmol/l], der Basenexzess BE [mmol/l] und die Sauerstoffsättigung in [%] im arteriellen Blut gemessen. Die entnommenen Blutproben (0,1 ml) werden in heparinisierten Glaskapillaren (Capillary tube kit, Instrumentation Laboratory, Lexington MA (USA)) dem Blutgasanalysegerät zugeführt. Zur Substitution des aus der A. carotis entnommenen Blutvolumens und zur Spülung des Katheters werden 0,15 ml 0,3 M-Tris-Lösung verwendet.

3.2.2.2.3 Pulsoximeter

Sowohl die Pulsfrequenz als auch die periphere Sauerstoffsättigung werden mit Hilfe eines Pulsoximeters (NONIN[®] 8600V, Fa. Medical Inc., USA) bestimmt. Das Gerät ist mit einem digitalen Display ausgestattet und besitzt eine obere Leistungsgrenze von 500 Pulsschlägen pro Minute. Der Klemmsensor wird hierfür über dem Oberschenkel angebracht.

3.2.2.2.4 Körperinnentemperatur

Mit Hilfe eines digitalen Thermometers (MBO, Jena) wird die Temperatur alle 10 Min. rektal gemessen. Das Thermometer besitzt einen Messbereich von 32°C bis 43°C.

3.2.2.2.5 Histologie

Nach Beendigung des Versuches wird das Tier, solange es noch in tiefer Allgemeinanästhesie liegt, per dislocationem cervicali euthanasiert und die gesamte Lunge entnommen. Die Präparate legt man in 4 %-igem Formalin ein und bettet sie danach in Paraffin ein. Die Schnittpräparate (Haematoxylin-Eosin-Färbung) werden anschließend unter dem Lichtmikroskop auf Atelektasen, Blutungen, Emphyseme und interstitielle Ödeme hin beurteilt.

In der Tabelle 7 sind die Messparameter und die Messzeitpunkte aufgeführt.

Tab. 7: Übersicht über Messparameter, -zeitpunkt und -geräte

	Parameter	Einheit	Messgerät	Zeit
Arterielle Blutgasanalyse	arterieller pH-Wert	$[-\log H^+]$	Synthesis [®] 10	alle 20 Min
	arterieller Kohlendioxidpartialdruck (paCO ₂)	[mmHg]	Synthesis [®] 10	alle 20 Min
	arterieller Sauerstoffpartialdruck (paO ₂)	[mmHg]	Synthesis [®] 10	alle 20 Min
	Basenüberschuss (BE)	[mmol/l]	Synthesis [®] 10	alle 20 Min
	Aktuelles Bikarbonat (HCO ₃ ⁻)	[mmol/l]	Synthesis [®] 10	alle 20 Min
Herz-Kreislauf System	mittl. art. Blutdruck (MAP)	[mmHg]	Statham [®] AO	alle 10 Min
	Herzfrequenz	Pulswellen / min	Statham [®] AO, Nonin [®] MI	alle 10 Min
	Temperatur (T)	[°C]	Thermometer	alle 10 Min

3.2.3 Pharmaka

Als Injektionsnarkose zur Einleitung und zur Intubation wird die vollständig antagonisierbare Anästhesie (VAA), eine Kombination aus Medetomidin (α_2 -Agonist), Midazolam (Benzodiazepin) und Fentanyl (Opioid), verwendet. Die Anästhetika werden über eine Mischspritze i.p. appliziert.

Die Injektionsnarkose ist vollständig antagonisierbar. Die Kombination der einzelnen Antagonisten wird in einer Mischspritze s.c. verabreicht, nachdem die Maus bereits 5 Min unter Isoflurannarkose beatmet wird. In der folgenden Tabelle 8 sind die Dosierungen der verwendeten Medikamente der vollständig antagonisierbaren Anästhesie (VAA) aufgelistet.

3.2.3.1 Substanzen zur Narkoseeinleitung

Medetomidin: (Domitor[®], Pfizer GmbH, Karlsruhe)

- 1 ml Injektionslösung enthält 1 mg Medetomidinhydrochlorid

Midazolam: (Dormicum[®], Hoffmann-LaRoche AG, Grenzach-Wyhlen)

- 1 ml Dormicum[®] beinhaltet 5,56 mg Midazolamhydrochlorid als Wirkstoff; dies entspricht 5 mg Midazolam

Fentanyl: (Fentanyl Curamed[®], CuraMed Pharma GmbH, Karlsruhe)

- 1 ml der Flüssigkeit enthält 0,0785 mg Fentanylhydrogencitrat; dies entspricht 0,05 mg Fentanyl

3.2.3.2 Medikamente zur Antagonisierung der Injektionsnarkose

Flumazenil: (Anexate[®] 0,5, Hoffmann-LaRoche AG, Grenzach-Wyhlen)

- 1 ml Injektionslösung enthält 0,1 mg Flumazenil

Atipamizol: (Antisedan[®], Pfizer GmbH, Karlsruhe)

- 1 ml Antisedan[®] beinhaltet 5 mg Atipamezolhydrochlorid als Wirkstoff

Naloxon: (Naloselect[®] 0,4, Pharmaselect, Ladenburg)

- 1 Ampulle mit 1 ml Flüssigkeit enthält 0,4 mg Naloxonhydrochlorid

3.2.3.3 Pharmaka zur Narkoseunterhaltung

Inhalationsanästhetikum:

Isofluran (Forene[®], Abbot GmbH, Wiesbaden)

Trärgas:

Medizinischer Sauerstoff (Fa. Linde, München)

Atemkalk:

Atemkalk (Amsorb[®], Armstrong Medical Ltd., Coleraine, North Ireland)

Volumensubstitution:

Tris-Lösung 0,3 m (eigene Herstellung, Klinikum Rechts der Isar, TU München)

- 100 ml Flüssigkeit enthalten 3,63 g Tris-(hydroxymethyl)-aminomethan

Tab. 8: Dosierungen der VAA bei der Maus [Henke et al. 2002 (in Vorb.)]

Anästhetika		Dosierung
MMF (i.p.)	Medetomidin	0,5 mg/kg
	Midazolam	5 mg/kg
	Fentanyl	0,05 mg/kg
AFN (s.c.)	Atipamezol	2,5 mg/kg
	Flumazenil	0,5 mg/kg
	Naloxon	1,2 mg/kg

MMF	Kombination aus Medetomidin, Midazolam, Fentanyl
AFN	Kombination aus Atipamezol, Flumazenil, Naloxon
i.p.	intraperitoneal
s.c.	subkutan

3.2.4 Versuchsplanung

Vorversuche am Gerät

Das Ziel der Vorversuche ist das Evaluieren der Gerätefunktionen des UNO Micro-Ventilator® und der zur Datenerhebung verwendeten Geräte (Blutgasgerät, Blutdruckmessgerät, Pulsoximeter). Um die Funktionsweise des UMV zu testen, wird eine künstliche Lunge an das Kreissystem angeschlossen. Hierfür wird die Fingerkuppe eines Latexhandschuhs in der Dimension einer Mäuselunge (1,3 ml [Lum und Mitzner 1985]) verwendet und mit dem Tubus luftdicht verbunden.

Der Tubus besteht aus einem auf 2 cm gekürzten Venenverweilkatheter (1,1 x 32 mm, Venflon® Pro, BD Vialon Helsingborg, Sweden) und ist vorne schräg angefeilt, wie er auch in den Hauptversuchen zum Einsatz kommt. Um die tatsächlichen Drücke, sowohl proximal des Tubus als auch distal davon zu messen, wird ein Kapnometer (Ultima S/5®, Datex Ohmeda) benutzt. Die Atemzugvolumina werden mit Hilfe der Druckmessung auf der Basis folgender Formel errechnet:

$$\text{Flow} = \frac{\pi r^4 \times p}{8 \times \eta \times l}$$

r = Radius des Tubus

p = Druck

η = Viskosität des Gases

l = Länge des Tubus

Diese Atemzugvolumina werden anhand eines luftdicht abschließbaren Wasserbades mit Steigrohr überprüft, in dem die Wasserverdrängung pro Atemzug angezeigt wird.

Die Genauigkeit des Verdampfers wird ebenfalls mit dem Kapnometer getestet. Hierzu wird die tatsächliche Konzentration des Isoflurans, die am Tubus ankommt, mit der Verdampfereinstellung verglichen.

Die Abbildung 7 zeigt eine Skizze von der künstlichen Lunge, mit der Teile der „Vorversuche am Gerät“ durchgeführt wurden.

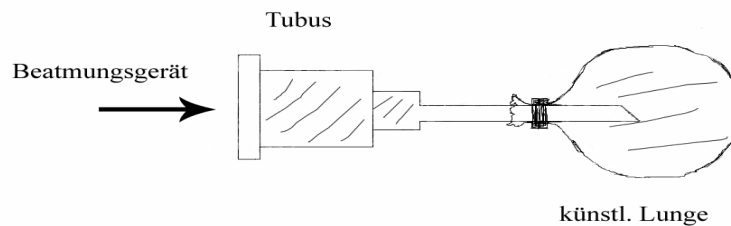


Abb. 7: Skizze der künstlichen Lunge

Vorversuche am Tier

Mit Hilfe dieser Vorversuche werden die Funktionen, die Messbereiche, das Handling der Geräte und dessen Grenzen am Tier überprüft. Zudem wird die Wirkung der zu verwendenden Medikamente beobachtet. Die Intubation ist ausreichend einzuüben, damit sie zügig und manipulationsarm durchgeführt werden kann. Für diesen Teil der Vorversuche werden 15 Tiere verwendet.

Abschließend werden die Gruppen für die Hauptversuche festgelegt. Hierzu werden zwei Vorgruppen gebildet. Die Tiere ($n = 22$) der Gruppe N sind nicht präoxygeniert, wohingegen die Tiere ($n = 17$) der Gruppe P präoxygeniert werden. Für die Vorgruppen werden 39 Mäuse eingesetzt, von denen 87 Blutgasproben abgenommen werden.

Die Werte der Gruppe N repräsentieren 42 verschiedene Beatmungseinstellungen mit dazugehörigen Blutgasanalysen und die der Gruppe P 45 Beatmungseinstellungen. In Abhängigkeit von den Blutgaswerten und den klinischen Befunden wird den Mäusen bis zu drei Mal Blut entnommen. Verändert sich der Säure-Basen-Haushalt zu stark, oder kommt es zu Veränderungen der klinischen Befunde, wie z.B. zu zyanotischen Schleimhäuten, so werden die Mäuse keiner weiteren Blutprobe unterzogen und der Versuch ist beendet. Aus diesem Grund erhält man eine unterschiedliche Anzahl von Blutgaswerten pro Tier innerhalb der Gruppen.

Es wird untersucht, welche der gewählten Einstellungen bei Gruppe P bzw. Gruppe N zum Beatmen geeignet erscheinen. Die verschiedenen Einstellungsbereiche sind im Ergebnisteil dargestellt (siehe Tab. 14 u. 15). In der Tabelle 9 ist eine Übersicht von der Struktur der Vorversuche zusammengestellt.

Tab. 9: Übersicht über die Vorversuche

Vorversuche am Gerät	Ziel
Anschluss einer künstlichen Lunge	<ul style="list-style-type: none"> - Grundeinstellung - Funktionsweise
Druckmessung mit Kapnometer proximal vom Tubus	<ul style="list-style-type: none"> - Druckeinstellung am Gerät - Errechnung der Atemzugvolumina
Druckmessung mit Kapnometer distal vom Tubus	Effektiver Beatmungsdruck am Tier
Beatmung in einem luftdicht abgeschlossenen Wasserbad	Bestimmung des Atemzugvolumens des Gerätes
Verdampfermessung mit Kapnometer	Vergleich zwischen Einstellung und tatsächlicher Konzentration

Vorversuche am Tier	Ziel
Kanülierung der A. carotis	<ul style="list-style-type: none"> - Blutdruckmessung - Blutentnahme arteriellen Blutes
Intubation und Beatmung von Tieren	<ul style="list-style-type: none"> - Beatmungseinstellungen - Beurteilung der Beatmung am Tier
Gruppe N (n = 22, nicht präoxygeniert)	42 Beatmungseinstellungen (s. Tab. 14)
Gruppe P (n = 17, präoxygeniert)	45 Beatmungseinstellungen (s. Tab. 15)

Hauptversuche

Im Rahmen der Hauptversuche sollen verschiedene Beatmungsschemata mit dem UMV getestet werden. Hiervon ausgehend soll dann versucht werden, Aussagen hinsichtlich der Beatmungsqualität und den besten Einstellmöglichkeiten zu treffen.

Die Gruppen der Hauptversuche werden nach den Erkenntnissen aus den Blutgasanalysen und den klinischen Befunden der beiden Gruppen in den Vorversuchen am Tier gebildet.

In der nicht präoxygenierten Gruppe N der Vorversuche scheint eine Beatmungsfrequenz von 100 Atemzügen /min geeignet zu sein. Manche Tiere benötigen jedoch eine höhere Atemfrequenz oder zeigen eine respiratorische Azidose, so dass eine Beatmungsfrequenz von 130 Atemzügen /min von Vorteil wäre. Deshalb sind zwei Gruppen gebildet worden, von der die eine Gruppe (N_{100}) mit einer Beatmungsfrequenz von 100 Atemzügen /min und die Tiere der zweiten Gruppe (N_{130}) mit einer Frequenz von 130 Atemzügen /min beatmet werden. Aufgrund der Vermutung, dass es einen engen Zusammenhang zwischen dem Körpergewicht und der Atemfrequenz gibt, sollen zwei weitere Gruppen, aus leichteren (N_{100L}) und schwereren (N_{100S}) Tieren, zusammengestellt werden. Diese Gruppen werden ebenfalls mit einer Beatmungsfrequenz von 100 Atemzügen /min beatmet, da diese Frequenz durch die Blutgasanalysen am häufigsten als geeignet angesehen wurde. In der Gruppe N_{100L} befinden sich die Tiere mit einem Körpergewicht zwischen 25 und 38 Gramm und in der Gruppe N_{100S} mit Gewichten zwischen 39 und 50 Gramm.

Durch die Präoxygenierung sind die Tiere hinsichtlich des Säure-Basen-Haushaltes weniger anfällig gegenüber Veränderungen von Beatmungseinstellungen. Nach den Ergebnissen der Vorversuche genügt eine niedrigere Beatmungsfrequenz als bei den nicht präoxygenierten Tieren. Um dies zu bestätigen, werden zwei Gruppen P_{80L} und P_{80S} gebildet, die mit der gleichen Frequenz von 80-85 Atemzügen /min beatmet werden. Um eine Aussage treffen zu können, ob auch hier ein Zusammenhang zwischen Körpergewicht und der Atemfrequenz besteht, werden Gewichtsgruppen (P_{80L} , 25-38g; P_{80S} , 39-50g) gebildet. Ein anderer Grund für die Entscheidung der drei Beatmungsfrequenzen von 80, 100 und 130 Atemzügen sind neben den eigenen Ergebnissen aus den Vorversuchen, die in der Literatur postulierten Beatmungsfrequenzen, die von 80 bis hin zu 150 Atemzügen /min reichen (siehe Tab. 5).

Für die histologischen Auswertungen der Lunge wird zusätzlich eine Kontrollgruppe H mit Tieren aufgestellt, die nicht beatmet werden.

Die verschiedenen Einstellungen (siehe Tab. 10) sollen anhand von Blutgasanalysen und histologischen Untersuchungen bestätigt werden, so dass jede Einstellung eine dazugehörige Blutgasanalyse besitzt.

Alle Mäuse ($n = 34$), bis auf die der Gruppe H, werden initial mit einer Einstellung (Atemfrequenz 100 Atemzüge /min, mit einem Abgabevolumen des Gerätes von 8 ml und einem Druck (Maximalwert) von 15 mbar im System) beatmet. Nach der ersten Blutgasanalyse werden die Beatmungseinstellungen dem ermittelten pH- und paCO_2 -Wert entsprechend angepasst. Liegen die Blutgaswerte dagegen innerhalb der Referenzbereiche so bedarf es keiner Änderung der Einstellungen am Gerät. Dadurch erhält man zwei, in einigen Fällen auch drei, von einander unabhängige Blutgasanalysen von einem und demselben Tier. Daraus ergibt sich, dass von den am Versuch beteiligten Tieren ($n = 34$) 17 Tiere die nicht-präoxygenierten Gruppen N_{100} , N_{130} , N_{100L} und N_{100S} , 10 Tiere die beiden Gruppen P_{80L} und P_{80S} und 7 Tiere die Gruppe H bilden.

Allen Tieren, bis auf die der Gruppe H, wird im Abstand von 20 Minuten bis zu höchstens viermal Blut (jeweils 0,15 ml) über einen in die A. carotis implantierten Katheter entnommen. Das Blutvolumen wird mit 0,3 M-Tris-Lösung substituiert.

In der folgenden Tabelle 10 sind die einzelnen Gruppen übersichtlich zusammengefasst.

EIGENE UNTERSUCHUNGEN

Tab. 10: Übersicht über die Gruppeneinteilung innerhalb der Vorversuche und Hauptversuche

N	<ul style="list-style-type: none"> - 42 Beatmungseinstellungen (s. Tab.14) - nicht präoxygeniert
P	<ul style="list-style-type: none"> - 45 Beatmungseinstellungen (s. Tab. 15) - präoxygeniert
N ₁₀₀	<ul style="list-style-type: none"> - Frequenz 100 /min - nicht präoxygeniert n = 6
N ₁₃₀	<ul style="list-style-type: none"> - Frequenz 130 /min - nicht präoxygeniert n = 6
N _{100L}	<ul style="list-style-type: none"> - Frequenz 100 /min - Gewicht 25g - 38g - nicht präoxygeniert n = 8
N _{100S}	<ul style="list-style-type: none"> - Frequenz 100 /min - Gewicht 39g - 50g - nicht präoxygeniert n = 7
P _{80L}	<ul style="list-style-type: none"> - Frequenz 80-85 /min - Gewicht 25g - 38g - präoxygeniert n = 7
P _{80S}	<ul style="list-style-type: none"> - Frequenz 80-85 /min - Gewicht 39g - 50g - präoxygeniert n = 7
H	<ul style="list-style-type: none"> - nicht beatmet n = 7

n Anzahl der Blutgasmesswerte

3.2.5 Versuchsvorbereitung

Der UMV wird an dem Arbeitsplatz aufgebaut, und sowohl das Wasserbad für den beheizbaren OP-Tisch wie auch die Beatmungseinheit, die den Ventilator beinhaltet, werden an das elektrische Netz angeschlossen und die O₂-Zufuhr geöffnet. Das Aufheizen des OP-Tisches benötigt einige Minuten Vorlaufzeit. Auf dem beheizten Tisch wird zusätzlich noch eine dreistufig regulierbare Heizmatte (Relax-Heizkissen, Fa. Kirchner) platziert, da die Wärme des beheizbaren OP-Tisches nicht ausreichend ist. Blutgasanalysegerät, Pulsoximeter und Thermometer werden in Betrieb gesetzt und auf ihre Funktionsfähigkeit überprüft. Der Druckwandler des Blutdruckmessgerätes wird auf Herzhöhe angebracht und auf Null abgeglichen. Die Injektionsanästhetika und die Antagonisten sowie die Instrumente werden bereitgelegt und das Mikroskop (Fibermatic[®], JKH, Made in USA) für die Kanülierung wird aufgebaut.

Die Mäuse werden adspektorisch auf mögliche Krankheitssymptome hin untersucht. Alle Tiere erhalten bis zu Beginn des Versuches Futter und Wasser ad libitum und befinden sich in Gruppen von bis zu 5 Tieren in den Käfigen. Sie werden unmittelbar vor Versuchsbeginn gewogen und gehen einzeln in den Versuch.

3.2.6 Versuchsdurchführung

Für die Gruppen N, N₁₀₀, N₁₃₀, N_{100L}, N_{100S} - die Mäuse atmen Raumluft - entfällt laut Versuchsaufbau eine Präoxygenierung. Die Tiere der Gruppen P, P_{80L}, P_{80S} werden zehn Minuten vor der Narkose präoxygeniert. Hierzu wird über einen Schlauch reiner Sauerstoff in den Käfig geleitet, der vorher in einem Plastikbeutel gestellt wurde. Auf der gegenüberliegenden Seite der Sauerstoffeinleitung hat der Plastikbeutel eine Öffnung, so dass ein Luftstrom gewährleistet ist, der das anfallende CO₂ aus dem Käfig entfernen kann. In dem Käfig wird nach Messungen mit dem Kapnometer ein Sauerstoffgehalt von bis zu 60 % erreicht.

Im Anschluss daran wird den Tieren eine 3er-Kombination, bestehend aus Medetomidin, Midazolam und Fentanyl, intraperitoneal appliziert. In der Tabelle 8 ist eine Übersicht über die einzelnen Substanzen und Dosierungen zu sehen.

Zur Intubation werden die Mäuse mit einem Faden an den oberen Inzisivi in Rückenlage an eine schräge Plexiglasfläche fixiert. Als Lichtquelle dient eine Kaltlichtlampe, die von ventral auf den Hals gerichtet wird, so dass der Lichtkegel den Pharynx von perkutan her innen illu-

minierte [Schwarte et al. 2000]. Die Zunge der Tiere wird mit einer anatomischen Pinzette vorsichtig an den oberen Inzisivi vorbei herausgezogen, damit man der Spatel ungehindert platzieren kann. Er besteht aus einem gekürzten und am Ende abgeflachten und verbreiterten Kirschner-Bohrdraht. Als Tubus wird eine modifizierte Venenverweilkanüle (1,1 x 32 mm, Venflon[®] Pro, BD Vialon Helsingborg, Sweden) verwendet, die auf 2 cm gekürzt wird und vorne schräg angefeilt ist; 1 cm kommt in der Trachea zu liegen und 1 cm befindet sich in der Maulhöhle. Der Tubus wird unter Zuhilfenahme eines flexiblen Drahtes unter Sichtkontrolle in die Trachea eingeführt. Der Tubus kann dann über den Draht bis zur endgültigen Lage geschoben werden. Der flexible Draht soll lediglich als Führung dienen.

Die Maus wird unmittelbar nach der Intubation mit dem UMV konnektiert, um eine sofortige Beatmung zu gewährleisten, da der Tubus einen hohen Atemwiderstand darstellt, der durch Spontanatmung schwer zu überwinden ist. Nach erfolgter Intubation und Anschluss an den UMV wird auf eine Inhalationsnarkose mit Isofluran umgestellt, das man 5 Minuten anfluten lässt, um danach die 3er-Kombination (MMF) mit Atipamezol, Flumazenil und Naloxon (s.c.) zu antagonisieren. Der Verdampfer wird dann auf 3 Vol.-% Isofluran eingestellt und die Beatmung mit reinem O₂ durchgeführt.

Die Tiere werden mit einer Atemfrequenz von 100 Atemzügen /min, mit einem Abgabevolumen des Gerätes von 8 ml und einem Druck von 15 mbar im System bis zur ersten Blutgasanalyse beatmet. Danach werden die Einstellungsparameter (Frequenz, Druck, Volumen) anhand der Blutgasanalysen und der klinischen Beobachtungen gewählt.

Nach der Vorbereitung des Operationsfeldes wird die linke A. carotis communis frei präpariert und kopfwärts mit einem Faden (6-0 Vicryl) ligiert. Ein zweiter Faden fungiert als „Haltezügel“ und caudal der vorgesehenen Einstichstelle platziert wird; er dient später zur Fixierung des Katheters. Die A. carotis wird mit einer Kanüle eröffnet, deren geschliffene Spitze um 90° abgebogen ist. Durch leichtes Anheben der Kanüle wird das Loch in der Arterie etwas aufgespannt und der Katheter eingeführt. Die Präparation und die Kanülierung der Arterie erfolgt unter einem Mikroskop (Fibermatic[®], JKH, Made in USA). Nach Fixierung des Katheters mit dem zuvor als temporäre Blutflussunterbrechung benötigten Faden, wird die erste von maximal vier Blutentnahmen - immer im Abstand von 20 Min. - durchgeführt. Anschließend wird der Katheter mit dem Druckaufnehmer des Blutdruckmessgerätes verbunden. Die Herzfrequenz wird in 5-minütigen Abständen am Pulsoximeter abgelesen, und darüber hinaus anhand der sinusförmigen Blutdruckkurve errechnet. Ebenfalls alle 5 Min. werden die Werte der Blutdruckmessung notiert und die Körpertemperatur wird alle 10 Min. rektal gemessen.

Die Beatmung richtet sich nach den Ergebnissen des Blutgasanalysegerätes, und wird alle 20 Min. den Gegebenheiten angepasst und somit auf die optimalen Bedürfnisse des Tieres abgestimmt.

Nach Beendigung des Versuches werden die Tiere per dislocationem cervicali euthanasiert. Die Lunge wird entnommen und für die histologische Untersuchung in 4 %-igem Formalin fixiert.

In der Tabelle 11 ist der Versuchsablauf dargestellt.

Tab. 11: Versuchsablauf

Vorbereitung in Min.	Tätigkeit
t = -50	Wiegen der Tiere
t = -45	Gruppen G; G _{80L} ; G _{80S} werden 10 Min. präoxygeniert
t = -35	Injektionsnarkose MMF i.p.
t = -30	Intubation
t = -25	Anschluss an den UMV, Vorbereitung des Operationsfeldes und Antagonisierung AFN s.c.
t = -20	Präparation und Kanülierung der A. carotis
t = 0	Versuchsbeginn

Versuchsdurchführung in Min.	Tätigkeit
t = 0	Entnahme der ersten Blutprobe und Einstellung nach Ergebnissen der Blutgasanalyse
t = 5	Beginn der Blutdruckmessung alle 5 Min.
t = 5	Beginn der Herzfrequenzmessung alle 5 Min.
t = 20	Entnahme der zweiten Blutprobe und Einstellung nach Ergebnissen der Blutgasanalyse
t = 40	Entnahme der dritten Blutprobe und Einstellung nach Ergebnissen der Blutgasanalyse
t = 60	Entnahme der vierten Blutprobe und Einstellung nach Ergebnissen der Blutgasanalyse
t = 65	Letzte Blutdruck- und Herzfrequenzmessung
t = 70	Tötung des Tieres „dislocatio cervicalis“
t = 75	Entnahme der Lunge und Fixierung in 4 %-igem Formalin

MMF (Medetomidin, Midazolam, Fentanyl)
 AFN (Atipamezol, Flumazenil, Naloxon)
 i.p. intraperitoneal
 s.c. subkutan
 UMV UNO Micro-Ventilator®

3.2.7 Statistische Auswertung der Daten

Die Auswertung des Datenmaterials erfolgt mit dem Statistikprogrammpaket (Statistical Package for the Social Science (SPSS[®]), Version 8.0, SPSS GmbH München).

Um die Gruppen N mit P, N₁₀₀ mit N₁₃₀, N_{100L} mit N_{100S}, P_{80L} mit P_{80S} miteinander vergleichen zu können, werden für alle Gruppen die Parameter Median, Mittelwert, Standardabweichung sowie Minimal- und Maximalwert bestimmt.

Zur Feststellung der Normalverteilung wird der Kolmogorov-Smirnov Test durchgeführt. Der Vergleich unter den Gruppen erfolgt mit dem verteilungsfreien Mann-Whitney-Test. Als Signifikanzniveau wurde $p < 0,05$ (5 %) festgelegt.

Darstellung der Ergebnisse

Die quantitativen Messergebnisse werden als Median, Mittelwert, Standardabweichung sowie Minimum und Maximum tabellarisch dargestellt. Relevante Unterschiede sind als Mittelwert mit Standardabweichung in Kurven- oder Balkendiagrammen aufgeführt.

3.3 Ergebnisse

3.3.1 Ergebnisse der Vorversuche

3.3.1.1 Gebrauch des UMV

Der aus zwei Funktionseinheiten bestehende UMV ist ein gut aufzubauendes Narkosegerät, dessen Komponenten an die jeweiligen Platzverhältnisse angepasst, positioniert werden können. Des Weiteren sind Präzisionsverdampfer aller Art je nach erwünschter Narkose anschließbar. Die Mehrzahl der narkosegasleitenden Schläuche befindet sich außerhalb der Gerätegehäuse, so dass diese zur Reinigung gut zugänglich sind. Die Vielfalt der zum Gerät gehörenden Schläuche ist allerdings unübersichtlich. Der Vorteil der einfachen Reinigung gilt jedoch nicht für den CO₂-Absorber (s.u.). Ferner kommt hinzu, dass bei einem aus zwei Funktionseinheiten bestehenden Gerät viel von der erwünschten Kompaktheit verloren geht. Während des Benutzungszeitraumes von 15 Monaten sind keinerlei technische Störungen oder Defekte aufgetreten.

Beim Beatmen speziell von Mäusen fällt ein weiterer Nachteil auf. Der OP-Tisch kann keine ausreichende Wärmeabgabe, die für diese Tiere äußerst wichtig ist, gewährleisten.

3.3.1.2 Tubus

Einen nicht zu unterschätzenden Stellenwert bei der künstlichen Beatmung hat die Wahl des Tubus hinsichtlich seines Durchmessers. Der Beatmungsdruck steht in Abhängigkeit zu Atemzugvolumen, Durchmesser und Länge des Tubus.

$$\text{Flow} = \frac{\pi r^4 \times p}{8 \times \eta \times l}$$

r = Radius des Tubus

p = Druck

η = Viskosität des Gases

l = Länge des Tubus

Aus der Formel wird die Abhängigkeit des Flows vom Radius ersichtlich. Wegen des potenziell sich vergrößernden Atemwiderstandes sollte immer die größtmögliche Tubusweite gewählt werden.

Nach einem praktischen Vergleich zwischen einem 20 GA Venenverweilkatheter und einem 22 GA Venenverweilkatheter (siehe Tab. 12) und einem theoretischen Vergleich in Form ei-

ner Berechnung mit der Formel des Flows wird für die Studie ein 20 GA Venenverweilkatheter mit einem Durchmesser von 1,1 mm verwendet.

3.3.1.3 CO₂-Absorber

Der CO₂-Absorber, der sich unter dem OP-Tisch befindet, ist schwer zugänglich, so dass das Auf- und Zuschrauben des Behälters Schwierigkeiten bereitet. Der CO₂-Absorber kann nur bis zur Hälfte mit Atemkalk gefüllt werden, damit er sich ohne Herausfallen des Atemkalkes horizontal auf das Gewinde schrauben lässt. Es kommt aber auch vor, dass Atemkalk in das Gewinde fällt und ein luftdichtes Verschließen des Behälters nicht mehr gewährleistet ist. Das in den CO₂-Absorber hineinführende Edelstahlrohr ist am Ende offen und verstopft sehr leicht beim Eintauchen in den Atemkalk. Infolgedessen ist kein Gasfluss durch den Atemkalk mehr möglich, und es kann zu einem Anstieg der CO₂- und der Narkosegaskonzentration im System kommen.

3.3.1.4 Gasabgabevolumeneinstellung des Gerätes

Das Gasabgabevolumen wird über einen Drehknopf an der Beatmungseinheit gesteuert. Der eingestellte Wert kann anhand einer Skala durch ein Plexiglasfenster auf der Oberseite des Gerätes abgelesen werden. Das Volumen eines Atemzuges bestimmt die Amplitude der sinusförmigen Beatmungskurve. Die Volumeneinstellung wird in Abhängigkeit zum Beatmungsdruck vorgenommen, da Mäuse gleichen Gewichtes unterschiedliche Atemwiderstände aufweisen können [Schulz 1973, Schwarte et al. 2000]. In den Untersuchungen mit Tieren werden Werte zwischen 7 ml und 11,5 ml gewählt.

Die eigenen Untersuchungen an der künstlichen Lunge (siehe Abb. 7) zeigen, dass das Atemzugvolumen proximal des Tubus, selbst bei hohem Gasabgabedruck von 25 cmH₂O, einem Volumen von 0,21 ml entspricht (siehe Tab. 12). Es ist auch eine Abhängigkeit von der Atemfrequenz zu sehen, da das Atemzugvolumen mit einer Erhöhung der Frequenz ansteigt. Je nach Einstellung sind die Volumina zu klein, um von dem Kapnometer (Ultima S/5[®], Datex Ohmeda) wahrgenommen zu werden. Die Atemzugvolumina, die aus den Drücken distal des Tubus berechnet werden, sind extrem klein. Die Größenordnung der Werte wird durch die Messung der Wasserverdrängung mit einem Steigrohr pro Atemzug bestätigt. In Tabelle 12 sind die Ergebnisse der Druckmessungen und die errechneten Tidalvolumina vor und hinter dem Tubus zu sehen.

Tab. 12: Ergebnisse der Druckmessung

	Einstellung			effektiv gemessener Druck [mbar]	Flow V/t [cm ³ /s]	TV [ml]
	P	V	F			
Geräteeinstellung	15	10	80			
Messung prox. vom Tubus				16	0,079	0,102
Messung distal vom 20 GA Tubus				14	0,001	0,002
Messung distal vom 22 GA Tubus					0,000	0,000
Geräteeinstellung	10	8	100			
Messung prox. vom Tubus				11	0,054	0,087
Messung distal vom 20 GA Tubus				8	0,001	0,001
Messung distal vom 22 GA Tubus				6	0,000	0,000
Geräteeinstellung	25	13	100			
Messung prox. vom Tubus				25	0,123	0,197
Messung distal vom 20 GA Tubus				23	0,002	0,003
Messung distal vom 22 GA Tubus				16	0,001	0,001
Geräteeinstellung	25	8,5	100			
Messung prox. vom Tubus				27	0,133	0,213
Messung distal vom 20 GA Tubus				23	0,002	0,003
Messung distal vom 22 GA Tubus				19	0,001	0,001
Geräteeinstellung	20	7	100			
Messung prox. vom Tubus				20	0,098	0,157
Messung distal vom 20 GA Tubus				16	0,001	0,002
Messung distal vom 22 GA Tubus				14	0,001	0,001
Geräteeinstellung	20	11	100			
Messung prox. vom Tubus				22	0,108	0,173
Messung distal vom 20 GA Tubus				17	0,002	0,002
Messung distal vom 22 GA Tubus				14	0,001	0,001
Geräteeinstellung	15	8	80			
Messung prox. vom Tubus				16	0,079	0,102
Messung distal vom 20 GA Tubus				13	0,001	0,002
Messung distal vom 22 GA Tubus					0,000	0,000
Geräteeinstellung	15	6	100			
Messung prox. vom Tubus				16	0,079	0,126
Messung distal vom 20 GA Tubus				14	0,001	0,002
Messung distal vom 22 GA Tubus				8	0,000	0,001

P Beatmungsdruck [mbar]
 V Abgabevolumen [10 ml]
 F Frequenz [80 /min]

3.3.1.5 Druckeinstellung

Die Einstellung des Beatmungsdruckes wird über einen Drehregler seitlich am Gerät vorgenommen. Der Druck bezieht sich lediglich auf das Kreissystem, d.h. vor dem Tubus, so dass keine Aussage möglich ist, welcher Druck hinter dem Tubus, also direkt im Patienten, herrscht. Der Druck am Patienten hängt direkt mit dem Tubusdurchmesser zusammen. Je kleiner der Durchmesser ist, umso größer muss der Druck sein, um das gleiche Volumen dem Patienten anbieten zu können. Unter Berücksichtigung der Volumeneinstellung lässt sich über den Druckregler ein PEEP anwählen, so dass nach der Expiration noch ein Restdruck in der Lunge verbleibt. Die Drücke im System, die über das Manometer angezeigt werden, liegen bei allen Tieren zwischen 9 mbar und 20 mbar.

3.3.1.6 Frequenzeinstellung (AF)

Die Frequenz wird mit dem Drehknopf angewählt, der sich an der Beatmungseinheit links neben der Volumeneinstellmöglichkeit befindet. Die gewählten Einstellungen gehen von 65 /min bis hin zu 140 /min.

3.3.1.7 Sauerstoffflow

Der dem Flowmeter nachgeschaltete Verdampfer (Sigma[®] Elite Vaporizer, Penlon Limited, Abingdon, Oxon (UK)) benötigt für einen reibungslosen Funktionsablauf mindestens einen Frischgasfluss von 0,2 l/min. Der Frischgasflow wird auf 0,5 l/min 100 % Sauerstoff eingestellt, um die Differenzen zwischen Verdampfereinstellung und tatsächlicher Konzentration zu minimieren (s.u.) und um sowohl einen ausreichend hohen Beatmungsdruck zu erzielen als auch eine ausreichende Sauerstoffsättigung der Maus zu gewährleisten.

3.3.1.8 Verdampfereinstellung (Vol.-%)

Der Verdampfer wird für die Versuche auf 3 Vol.-% Isofluran eingestellt. Die tatsächliche Isoflurankonzentration im Frischgasfluss liegt bei 2,7 Vol.-%. Bei einer Verdampfereinstellung von 2,5 Vol.-% (effektiv 2,3 Vol.-%) ist bei manchen Tieren bereits das Toleranzstadium erreicht, wohingegen bei anderen noch deutliche Reflexe vorhanden sind. Wird eine Einstellung von 2 Vol.-% (effektiv 1,8 Vol.-%) oder weniger gewählt, so wachen die Tiere auf. Bei einem Sauerstoffflow von 0,2 l/min sind die Differenzen zwischen Verdampfereinstellung und tatsächlicher Konzentration erheblich größer als bei einem Flow von 0,5 l/min. Die fol-

gende Tabelle 13 demonstriert die Unterschiede zwischen Einstellung und effektiver Konzentration bei verschiedenen Sauerstoffflowraten.

3.3.1.9 Ergebnisse der Gruppen der Vorversuche

Aus Gründen der Darstellung sind die Ergebnisse der beiden Vorgruppen (Gruppe N und Gruppe P) zusammen mit den Ergebnissen der Gruppen der Hauptversuche in gemeinsame Grafiken eingebunden (siehe Kap. 3.3.3). Die Gesamtabellen der beiden Vorversuchsgruppen sind ebenfalls gemeinsam mit den Gesamtabellen der Ergebnisse der Hauptgruppen aufgeführt (siehe Tab. 21 u. 22). In den folgenden Tabellen sind die Einstellungsbereiche, die in den Gruppen N und P gewählt wurden, dargestellt.

Tab. 13: Übersicht über die verwendeten Einstellungsbereiche in der Gruppe N

Gruppe N der Vorversuche	
Beatmungsfrequenz [/min]	100 – 130
Gasabgabevolumen [ml]	7 – 12
eingestellter Druck am Gerät [mbar]	10 - 20

Tab. 14: Übersicht über die verwendeten Einstellungsbereiche in der Gruppe P

Gruppe P der Vorversuche	
Beatmungsfrequenz [/min]	65 – 140
Gasabgabevolumen [ml]	7 – 20
eingestellter Druck am Gerät [mbar]	9 - 20

EIGENE UNTERSUCHUNGEN

Tab. 15: Verdampfereinstellung und tatsächliche Konzentration

Einstellungen Verdampfer		Messung (Kapnometer)		prozentuale Abweichung [%]
Flow [l / min]	Isofluran [Vol.-%]	Sauerstoff [%]	Isofluran [Vol.-%]	
0,2	0	100	0,00	0
0,2	0,2	100	0,13	35
0,2	0,4	100	0,25	37,5
0,2	0,6	100	0,46	23,3
0,2	0,8	100	0,6	25
0,2	1	100	0,74	26
0,2	1,2	100	0,86	28,3
0,2	1,4	100	1	28,5
0,2	1,6	100	1,3	18,75
0,2	1,8	100	1,4	22,2
0,2	2	98	1,6	20
0,2	2,5	97	2	20
0,2	3	100	2,4	20
0,2	3,5	99	2,8	20
0,2	4	98	3,4	15
0,2	4,5	98	3,9	13,3
0,2	5	98	4,4	12
				Ø 21,5
0,5	0,2	100	0,21	5
0,5	0,4	100	0,38	5
0,5	0,6	100	0,52	13,3
0,5	0,8	100	0,67	16,25
0,5	1	100	0,82	18
0,5	1,2	100	1	16,6
0,5	1,4	100	1,2	14,2
0,5	1,6	100	1,4	12,5
0,5	1,8	100	1,6	11,1
0,5	2	100	1,8	10
0,5	2,5	100	2,3	8
0,5	3	99	2,7	10
0,5	3,5	99	3,3	5,7
0,5	4	98	3,9	2,5
0,5	4,5	98	4,5	0
0,5	5	97	5	0
				Ø 9,3

3.3.2 Ergebnisse der Hauptgruppen

3.3.2.1 Klinische Befunde

Es gibt keinerlei Unterschiede unter den Gruppen bei klinischen Befunden. Die Schleimhäute der Mäuse sind in der Regel bei allen Einstellungen rosa. Veränderungen in der Schleimhautfarbe korrelieren mit einem abrupten Abfall des Blutdruckes. Bei diesen Tieren wird von weiteren Blutentnahmen abgesehen und der Versuch beendet. Manche Tiere zeigen Spontanatmung, obwohl sie maschinell beatmet werden. Sowohl für einen Blutdruckabfall wie auch für die Spontanatmung lassen sich keine eindeutigen Gründe finden. Aufgrund dessen kann man von den klinisch adspektorischen Befunden her keine Aussage bezüglich der Qualität der Beatmung und der verwendeten Einstellungen treffen.

3.3.2.2 Blutgasanalyse

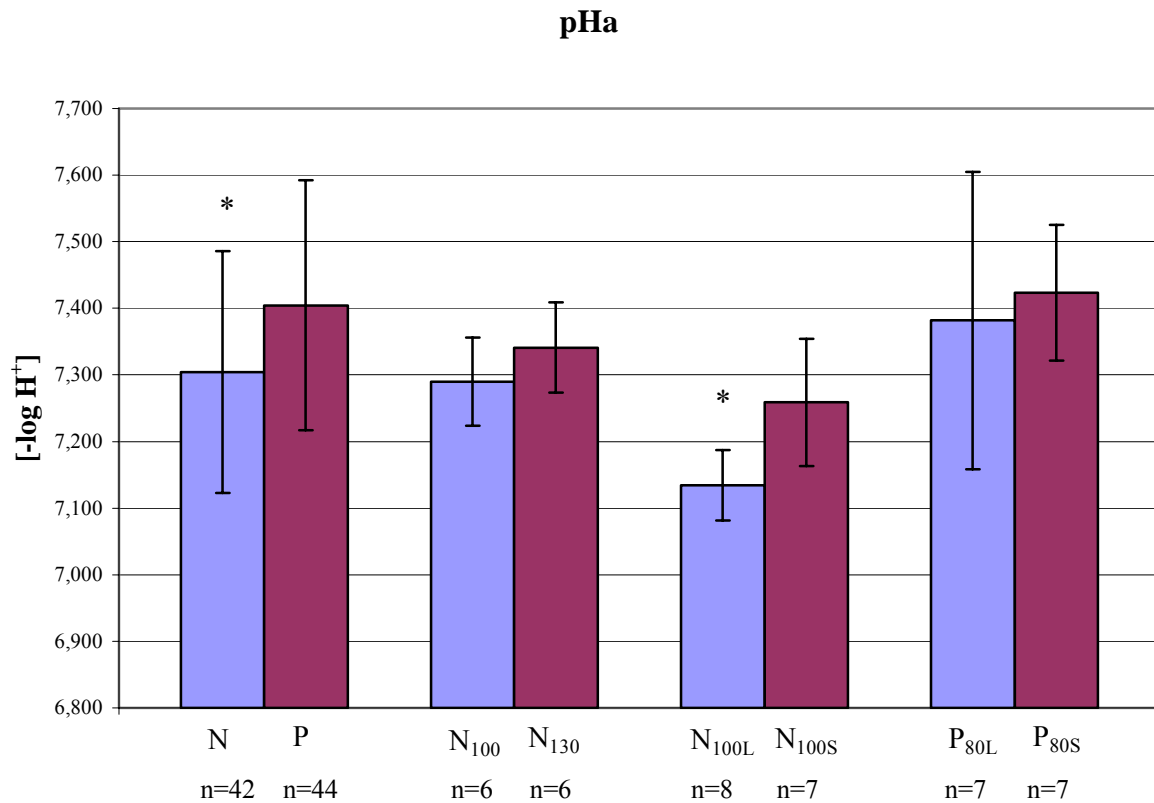
3.3.2.2.1 Arterieller pH-Wert (pHa)

Der mittlere arterielle pH-Wert der Gruppe N (nicht-präoxygeniert) mit 7,304 ist signifikant niedriger als der mittlere arterielle pH-Wert der Gruppe P (präoxygeniert) mit 7,405.

Mäuse, die nicht-präoxygeniert sind und mit einer Atemfrequenz von 100 /min beatmet werden (N_{100}), weisen mit 7,290 einen niedrigeren pHa-Wert auf als die, die mit einer Frequenz von 130 /min (N_{130}) beatmet werden. Der pHa-Mittelwert der Gruppe N_{130} beträgt 7,341.

Nicht-präoxygenierte Tiere mit einem Gewicht von 25g - 38g und mit einer Atemfrequenz von 100 /min sind in der Gruppe N_{100L} zusammengefasst und haben im Gegensatz zu nicht-präoxygenierten Tieren, mit einem Körpergewicht von 39g - 50g, die ebenfalls mit einer Frequenz von 100 /min beatmet werden, [Gruppe N_{100S} (7,259)] einen signifikant niedrigeren mittleren arteriellen pH-Wert von 7,134.

Die Gruppe P_{80L} , deren präoxygenierte Tiere ein Gewicht von 25g bis 38g aufweisen und mit einer Atemfrequenz zwischen 80 und 85 /min beatmet werden, zeigen einen durchschnittlichen arteriellen pH-Wert von 7,382. Im Gegensatz dazu ergibt sich für die Gruppe P_{80S} , in der die Tiere ebenfalls präoxygeniert sind und mit einer Frequenz von 80-85 /min beatmet werden, allerdings ein Gewicht zwischen 39g und 50g haben, ein etwas höherer mittlerer arterieller pH-Wert von 7,423.



* signifikant
n ist die Anzahl der Blutgasanalysen

Abb. 8: Arterieller pH-Wert (pHa) der Gruppen im Vergleich

Tab. 16: Signifikante Unterschiede des pHa-Wertes im Gruppenvergleich

Gruppe N / Gruppe P	Gruppe N ₁₀₀ / Gruppe N ₁₃₀	Gruppe N _{100L} / Gruppe N _{100S}	Gruppe P _{80L} / Gruppe P _{80S}
sign.	n.s.	sign.	n.s.
p = 0,007	p = 0,310	p = 0,014	p = 0,620

sign. signifikant
n.s. nicht signifikant

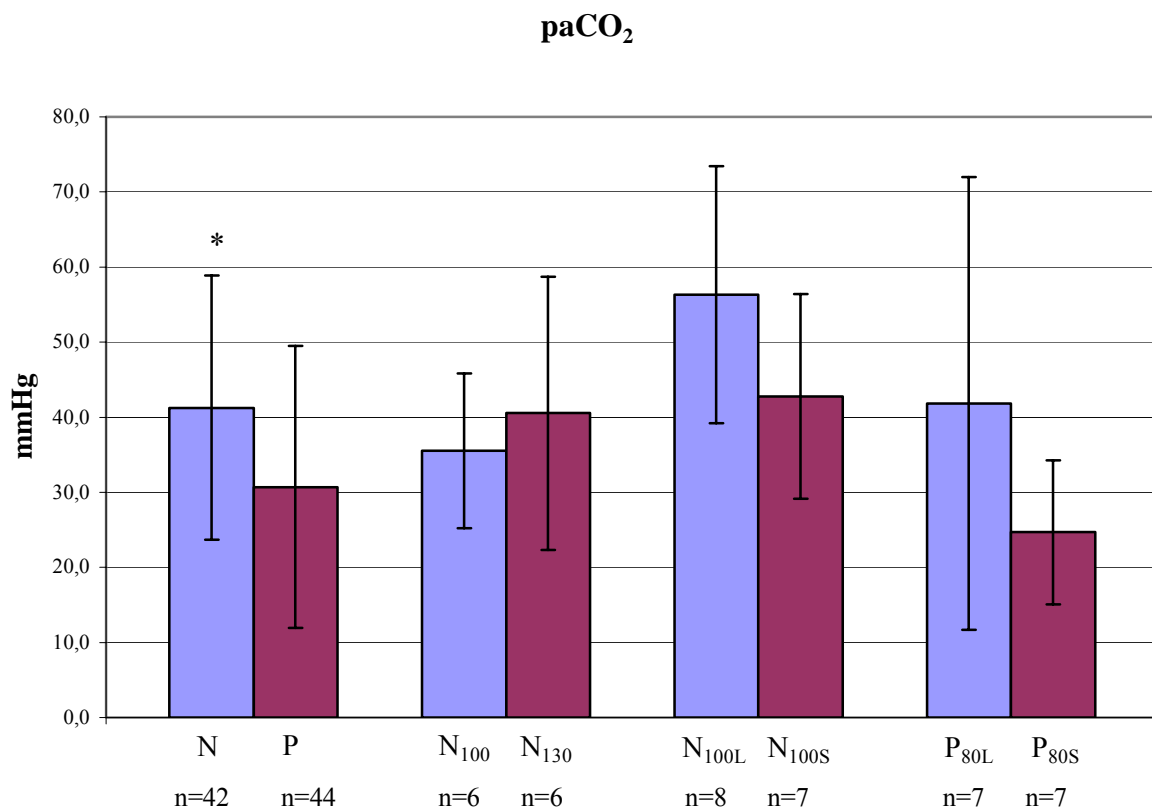
3.3.2.2.2 Arterieller Kohlendioxidpartialdruck (paCO₂)

Die Tiere der Gruppe N zeigen mit 41,3 mmHg durchschnittlich einen signifikant höheren Kohlendioxidpartialdruck als diejenigen der Gruppe P. Der durchschnittliche Kohlendioxidpartialdruck der Gruppe P beträgt 30,7 mmHg.

Mäuse mit einer niedrigeren Atemfrequenz (Gruppe N₁₀₀) haben einen paCO₂-Gehalt im Blut von 35,5 mmHg. Bei Tieren (N₁₃₀), die mit einer höheren Atemfrequenz beatmet werden, steigt der Mittelwert des arteriellen Kohlendioxidpartialdruckes auf 40,5 mmHg an.

Bei der Gruppe N_{100L} liegt der mittlere paCO₂ bei 56,4 mmHg und ist im Vergleich zum Mittelwert der Gruppe N_{100S} mit 42,8 mmHg erhöht.

Zwischen Gruppe P_{80L} und Gruppe P_{80S} lässt sich ein deutlicher Unterschied erkennen, da die Gruppe P_{80L} mit einem durchschnittlichen paCO₂-Wert von 41,8 mmHg einen wesentlich höheren CO₂-Gehalt im Blut aufweist als die Gruppe P_{80S}, deren mittlerer arterieller paCO₂-Gehalt sich auf 24,7 mmHg beläuft. Es besteht jedoch kein signifikanter Unterschied.



* signifikant
n ist die Anzahl der Blutgasanalysen

Abb. 9: Arterieller Kohlendioxidpartialdruck (paCO₂) der Gruppen im Vergleich

Tab. 17: Signifikante Unterschiede des paCO_2 im Gruppenvergleich

Gruppe N / Gruppe P	Gruppe N₁₀₀ / Gruppe N₁₃₀	Gruppe N_{100L} / Gruppe N_{100S}	Gruppe P_{80L} / Gruppe P_{80S}
sign.	n.s.	n.s.	n.s.
p = 0,003	p = 1,000	p = 0,152	p = 0,456

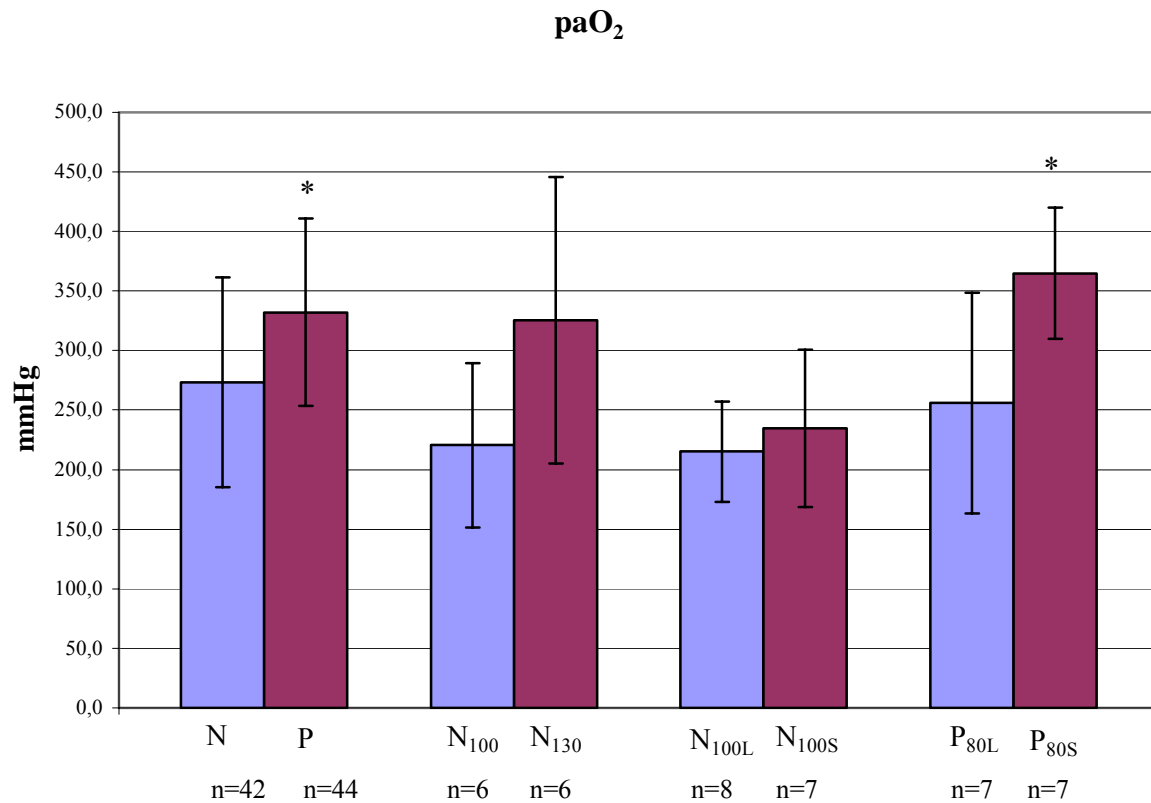
sign. signifikant
n.s. nicht signifikant

3.3.2.2.3 Arterieller Sauerstoffpartialdruck (paO_2)

Der arterielle Sauerstoffgehalt der Tiere aus Gruppe N liegt bei 273,4 mmHg, während die Gruppe P mit 332,0 mmHg einen signifikant höheren Mittelwert hat. Ein weiterer Unterschied ist auch zwischen den Gruppen N₁₀₀ und N₁₃₀ zu beobachten. Die Gruppe N₁₀₀ hat mit 220,5 mmHg einen niedrigeren paO_2 -Durchschnittswert als die Gruppe N₁₃₀ mit 325,5 mmHg. Zwischen der Gruppe N₁₀₀ und N₁₃₀ besteht aber kein signifikanter Unterschied.

Nicht ganz so deutlich sind die Unterschiede von Gruppe N_{100L} und N_{100S}, deren mittlere arterielle Sauerstoffwerte beinahe identisch sind (Gruppe N_{100L} 215,1 mmHg und N_{100S} 234,6 mmHg).

Der Mittelwert der Gruppe P_{80S} ist mit 364,9 mmHg signifikant höher als der der Gruppe P_{80L}, die einen Durchschnittswert des arteriellen Sauerstoffpartialdruckes von 256,0 mmHg hat.



* signifikant
n ist die Anzahl der Blutgasanalysen

Abb. 10: Arterieller Sauerstoffpartialdruck (paO₂) der Gruppen im Vergleich

Tab. 18: Signifikante Unterschiede des paO₂ im Gruppenvergleich

Gruppe N / Gruppe P	Gruppe N ₁₀₀ / Gruppe N ₁₃₀	Gruppe N _{100L} / Gruppe N _{100S}	Gruppe P _{80L} / Gruppe P _{80S}
sign.	n.s.	n.s.	sign.
p = 0,005	p = 0,180	p = 0,779	p = 0,038

sign. signifikant
n.s. nicht signifikant

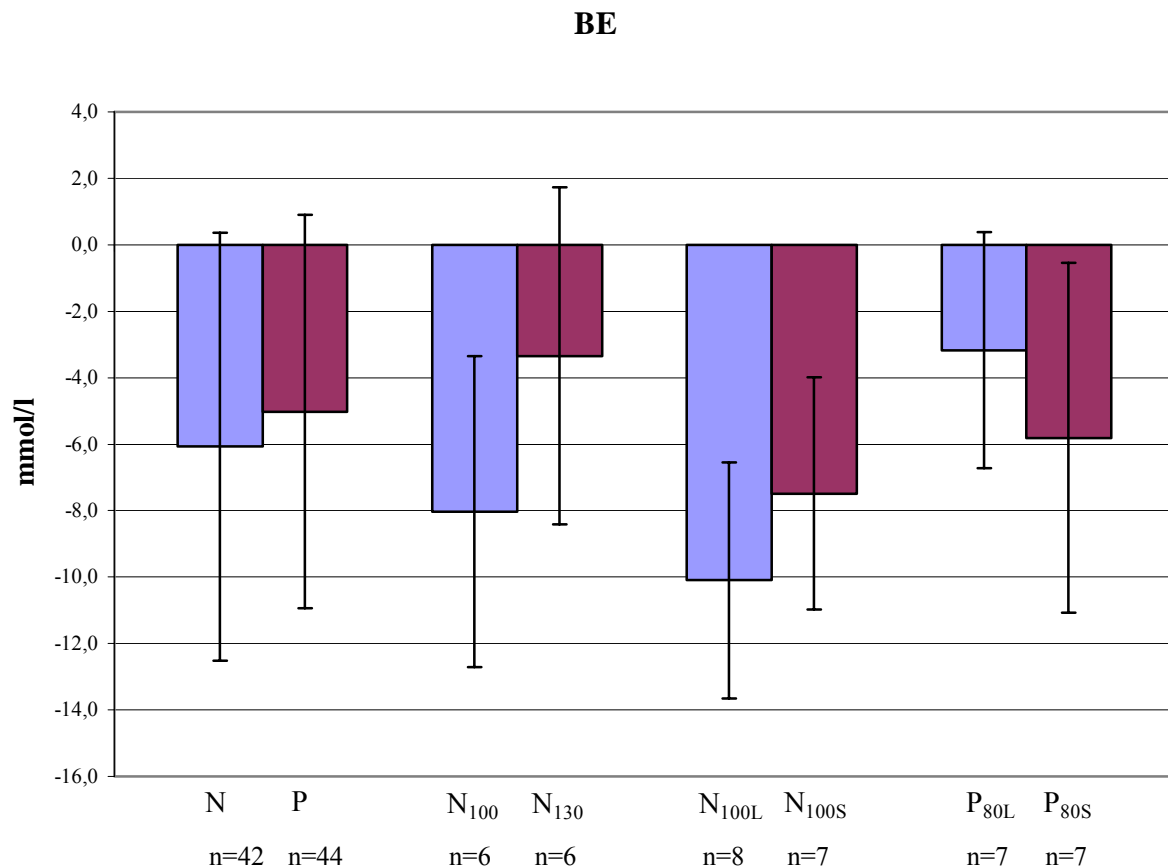
3.3.2.2.4 Arterieller Basenexzess (BE)

Der durchschnittliche BE-Wert der Gruppe N ist mit -6,1 mmol/l niedriger als der der Gruppe P (-5,0 mmol/l).

Der Mittelwert des BE ist in der Gruppe N₁₀₀ mit -8,0 mmol/l deutlich, jedoch nicht signifikant erniedrigt. Im Gegensatz dazu liegt der BE-Wert der Gruppe N₁₃₀ bei -3,4 mmol/l.

Die Tiere der Gruppe N_{100L} haben durchschnittlich einen geringen Basenüberschuss; dieser weist einen Wert von -10,1 mmol/l auf. Dagegen besitzen die Mäuse der Gruppe N_{100S} einen mittleren BE-Wert von -7,5 mmol/l.

Der errechnete Mittelwert in der Gruppe P_{80L} ist -3,2 mmol/l. Im Unterschied dazu weist der BE innerhalb der Gruppe P_{80S} einen niedrigeren Durchschnittswert von -5,8 mmol/l auf.



n ist die Anzahl der Blutgasanalysen

Abb. 11: Arterieller Basenexzess (BE) der Gruppen im Vergleich

Tab. 19: Signifikante Unterschiede des BE im Gruppenvergleich

Gruppe N / Gruppe P	Gruppe N₁₀₀ / Gruppe N₁₃₀	Gruppe N_{100L} / Gruppe N_{100S}	Gruppe P_{80L} / Gruppe P_{80S}
n.s.	n.s.	n.s.	n.s.
p = 0,184	p = 0,240	p = 0,336	p = 0,456

n.s. nicht signifikant

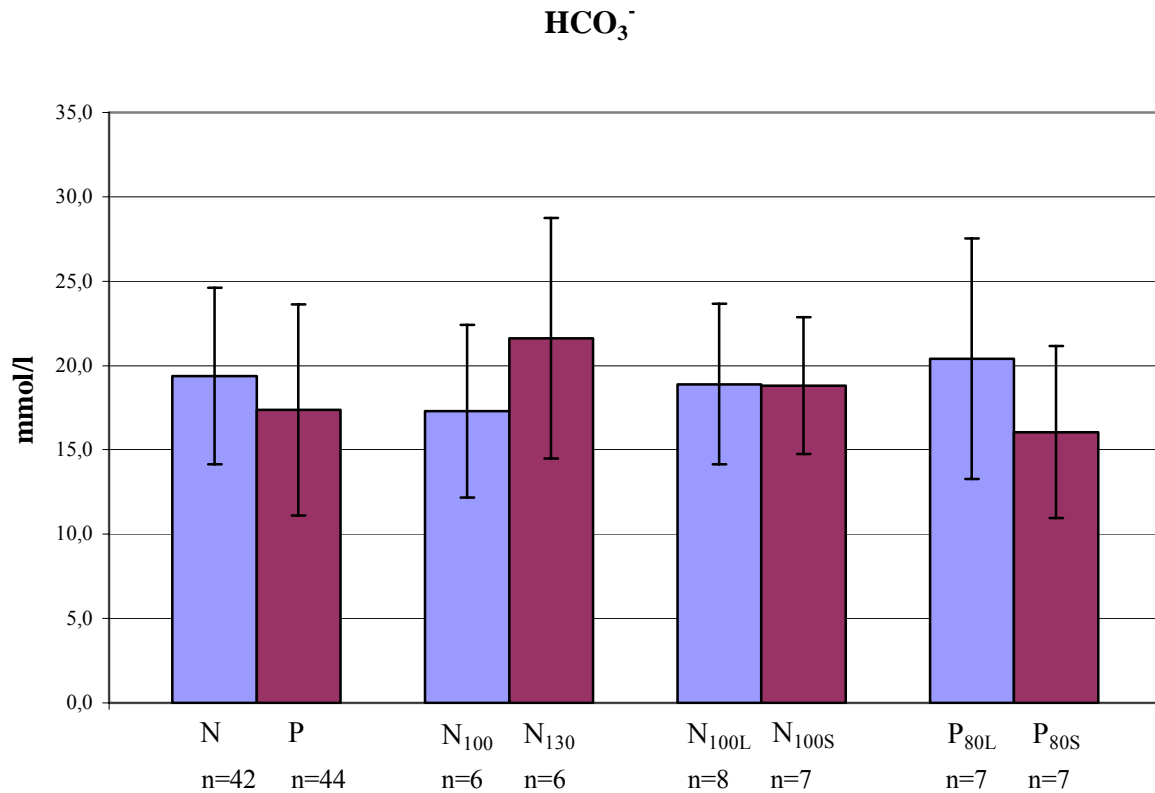
3.3.2.2.5 Arterielltes Bikarbonat (HCO_3^-)

Der Unterschied hinsichtlich des Bikarbonat-Wertes zwischen der Gruppe N und P ist nicht signifikant. Der Wert der Gruppe N ist 19,4 mmol/l und der mittlere HCO_3^- -Gehalt der Gruppe P liegt bei 17,4 mmol/l. Mit einem errechneten statistischen p-Wert von $p = 0,059$ ist eine Tendenz zur Signifikanz zu erkennen.

Die Tiere der Gruppe N₁₃₀ haben mit 21,6 mmol/l einen etwas höheren mittleren Bikarbonat-Wert als die Tiere der Gruppe N₁₀₀ mit 17,3 mmol/l.

Die Bikarbonatwerte der Gruppen N_{100L} und N_{100S} sind annähernd identisch, so dass statistisch keine Aussage möglich ist (N_{100L} 18,9 mmol/l; N_{100S} 18,8 mmol/l).

Die Mäuse der Gruppe P_{80L} mit 20,4 mmol/l haben einen höheren Bikarbonat-Mittelwert als die Tiere, die in der Gruppe P_{80S} zusammengefasst worden sind; deren mittlerer HCO_3^- -Wert liegt bei 16,1 mmol/l.



n ist die Anzahl der Blutgasanalysen

Abb. 12: Arteriellcs Bikarbonat (HCO_3^-) der Gruppen im Vergleich

Tab. 20: Signifikante Unterschiede des HCO_3^- im Gruppenvergleich

Gruppe N / Gruppe P	Gruppe N ₁₀₀ / Gruppe N ₁₃₀	Gruppe N _{100L} / Gruppe N _{100S}	Gruppe P _{80L} / Gruppe P _{80S}
n.s.	n.s.	n.s.	n.s.
p = 0,059	p = 0,310	p = 0,867	p = 0,209

n.s. nicht signifikant

3.3.2.3 Herz-Kreislauf-System

3.3.2.3.1 Mittlerer arterieller Blutdruck (MAP)

Im Verlauf der Beatmung kommt es bei allen Tieren zu einem kontinuierlichen Abfall des mittleren arteriellen Blutdruckes. Um das Diagramm übersichtlicher zu gestalten sind nur die Blutdruckkurven der Vorversuchsgruppen dargestellt, da die Blutdruckkurven der Gruppen im Hauptversuch diesem Verlauf entsprechen (vgl. Tab. 22-29).

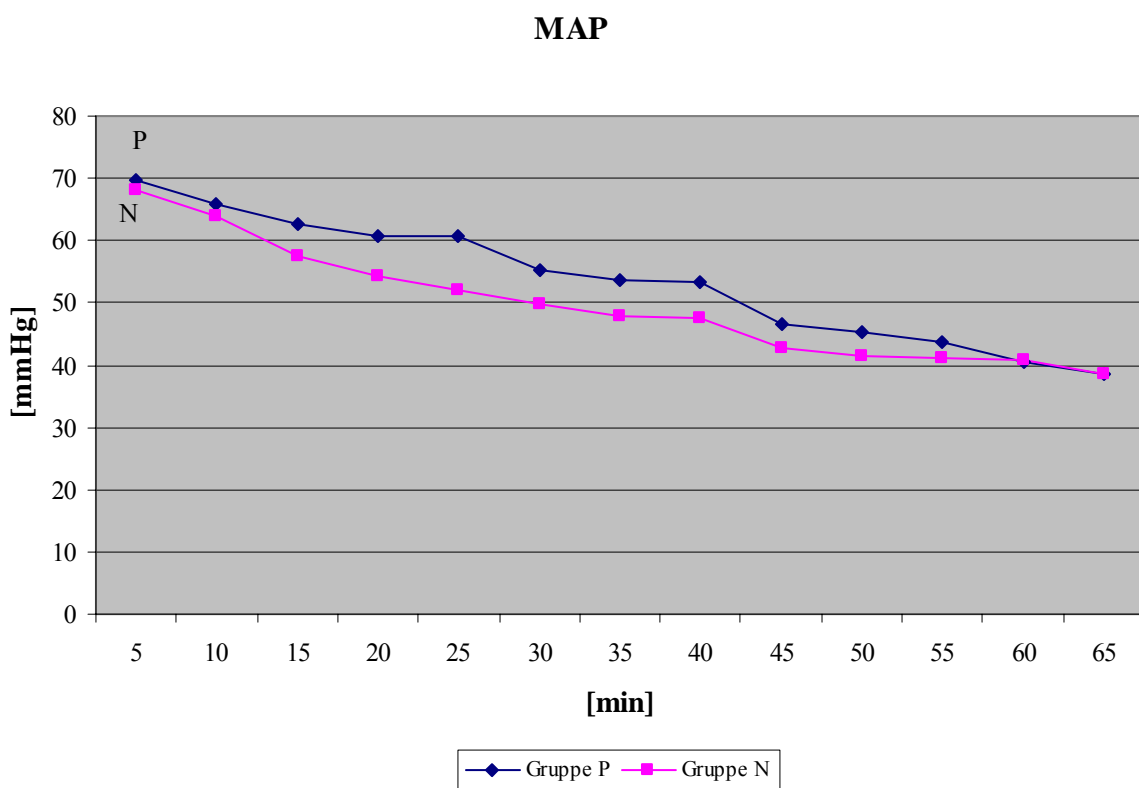


Abb. 13: Mittlerer arterieller Blutdruck (MAP) (in mmHg) im Gruppenvergleich

Das Diagramm zeigt in beiden Gruppen den stetigen Blutdruckabfall während der Narkose. Beide Gruppen haben zu Beginn der Messung einen MAP von ungefähr 70 mmHg (Gruppe N 68 und Gruppe P 69,8), der im Verlauf der Anästhesie kontinuierlich bis auf etwa 40 mmHg (Gruppe N und Gruppe P 38,6) abfällt.

3.3.2.3.2 Herzfrequenz (HF)

Die Herzfrequenz, die aus der sinusförmigen Blutdruckkurve auszählbar ist und am Pulsoxi-
meter abgelesen wird, steigt stetig an. Dieser Anstieg ist während der ersten 60 Minuten Be-
atmungsdauer zu verzeichnen und reicht von einem Mittelwert von 360 /min bis zu einem
Durchschnittswert von 468 /min. In den ersten 30 Minuten ist sogar ein stärkerer Anstieg der
Herzfrequenz zu erkennen.

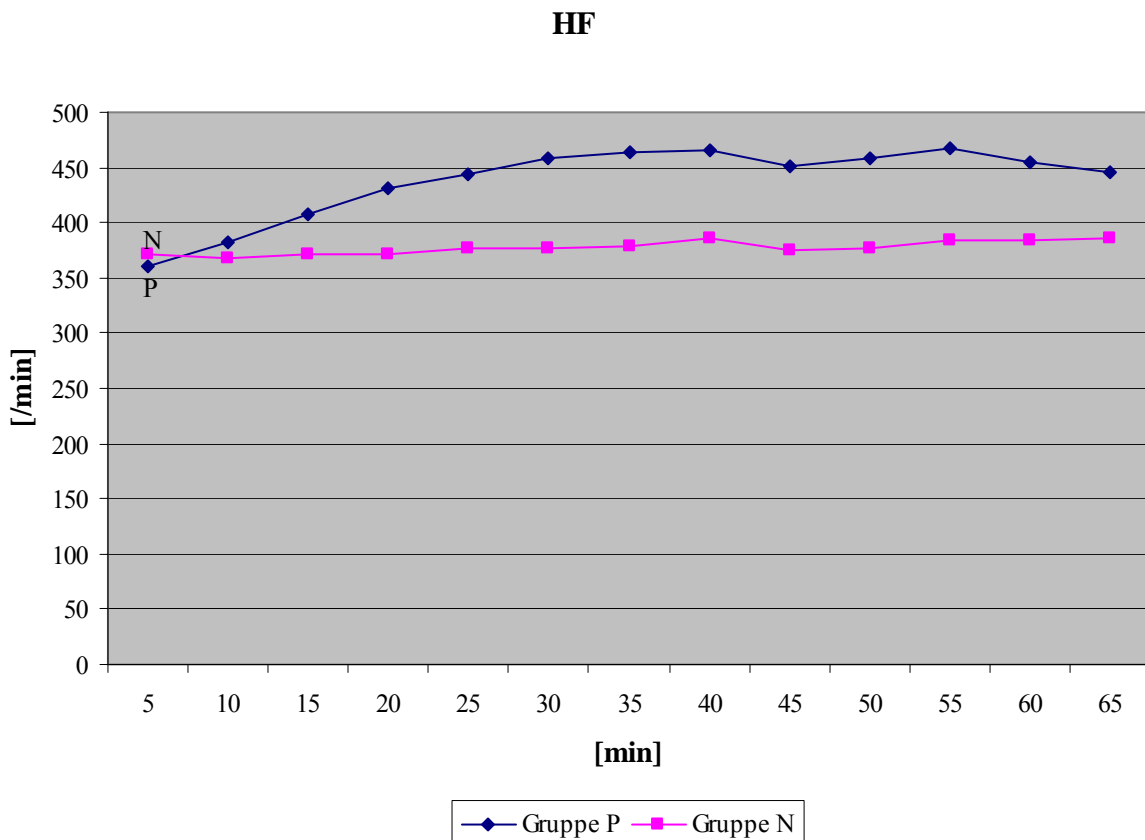


Abb. 14: Herzfrequenz (HF) (in Schlägen /min) im Gruppenvergleich während der kontrol-
lierten Beatmung

Die Herzfrequenz steigt kontinuierlich während der Inhalationsanästhesie an. Ein Anstieg der
HF in der präoxygenierten Gruppe ist etwas deutlicher als bei der nicht-präoxygenierten
Gruppe.

Diese Zunahme der Herzfrequenz lässt sich in allen Gruppen feststellen. Aus Gründen der
Übersichtlichkeit sind nur zwei Herzfrequenzkurven, die der Vorgruppen, dargestellt (vgl.
Tab. 21-28).

3.3.2.3.3 Körperinnentemperatur (°C)

Die Körpertemperaturen der Tiere innerhalb der Gruppen unterliegen starken Schwankungen, da mit einem Heizkissen die Körpertemperatur aufrechterhalten werden muss. Die Temperatur des Heizkissens ist nicht genau regelbar, und nach dem Abschalten heizt dieses noch ungefähr eine Minute nach. Deshalb ist bezüglich der Körperinnentemperatur im Verlauf der Nar-kose keine Aussage möglich ist. Die Werte der Mäuse variieren in Abhängigkeit zu der Nar-kosedauer zwischen 36°C und 39,5°C.

3.3.2.4 Histologische Auswertung

In der Beschreibung der Ergebnisse soll nur eine Auswahl von Präparaten, die repräsentativ für die gesamte histologische Auswertung ist, beschrieben werden, da die pathologischen Veränderungen innerhalb aller Gruppen wiederholt festzustellen sind.

Makroskopisch fallen teilweise schon farbliche Veränderungen an unterschiedlichen Bereichen der untersuchten Lungen auf. Diese Veränderungen sind dunkelrot bis bläulich gefärbt und stammen von Blutungen. Dies wird durch die Schwimmprobe bestätigt, da je nach Größe des betroffenen Bereiches die Lungen kein Schwimmvermögen mehr aufweisen.

Mikroskopisch weisen fast alle Lungenpräparate Atelektasen unterschiedlichen Grades sowie Emphyseme auf. Zudem sind häufig perivaskuläre Lymphödeme und interstitielle Ödeme zu erkennen.

In drei Präparaten sind gelb-bräunliche Ablagerungen von Hämosiderin in Makrophagen zu erkennen. Besonders interessant sind die Befunde zweier anderer Schnitte, bei denen die Schleimhaut der Bronchien gefaltet ist; diese Befunde sprechen für einen vorliegenden Bronchospasmus. Darüber hinaus ist in einem dieser beiden Präparate ein Thrombus in einem Gefäß zu sehen.

In den meisten Präparaten sind einerseits Areale ohne besonderen Befund zu erkennen, und andererseits Areale mit pathologischen Veränderungen wie Atelektasen, Emphysemen, perivaskulären Lymphödem und interstitiellen Ödemen. Oftmals sind auch Entzündungszellen (lymphoretikuläre Zellen) zu finden.

Diese Befunde sind allerdings nicht nur bei den beatmeten Tieren zu erheben, sondern auch bei der Kontrollgruppe H, die keiner Beatmung unterzogen wurde. In der Kontrollgruppe H sind die Befunde jedoch nicht so hochgradig wie in den beatmeten Gruppen.

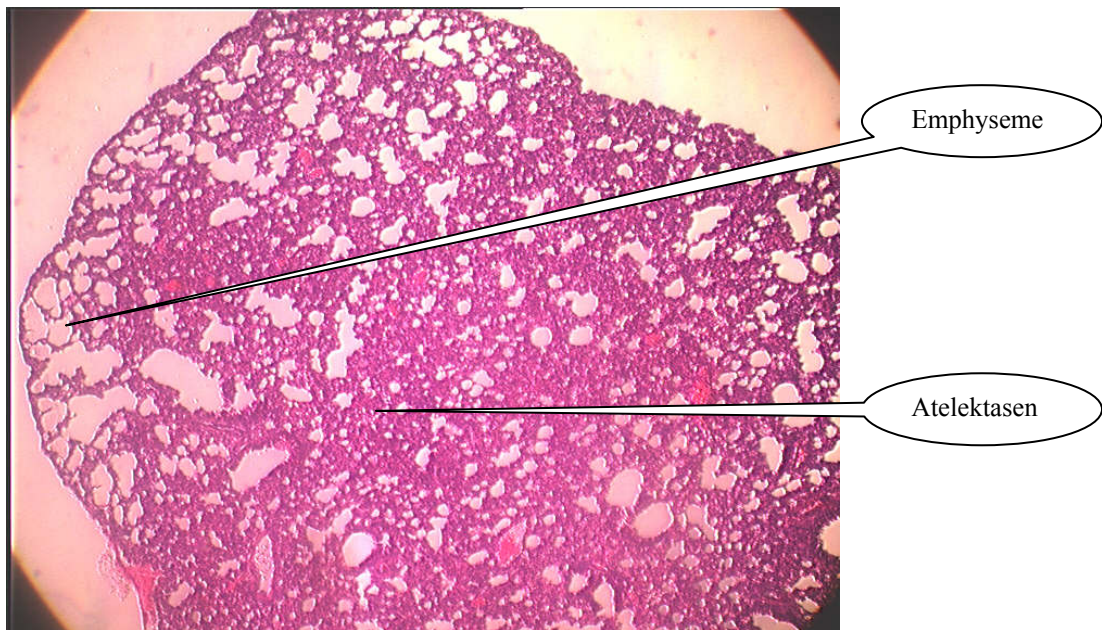


Abb. 15: Histologisches Bild 1 eines Lungenpräparates

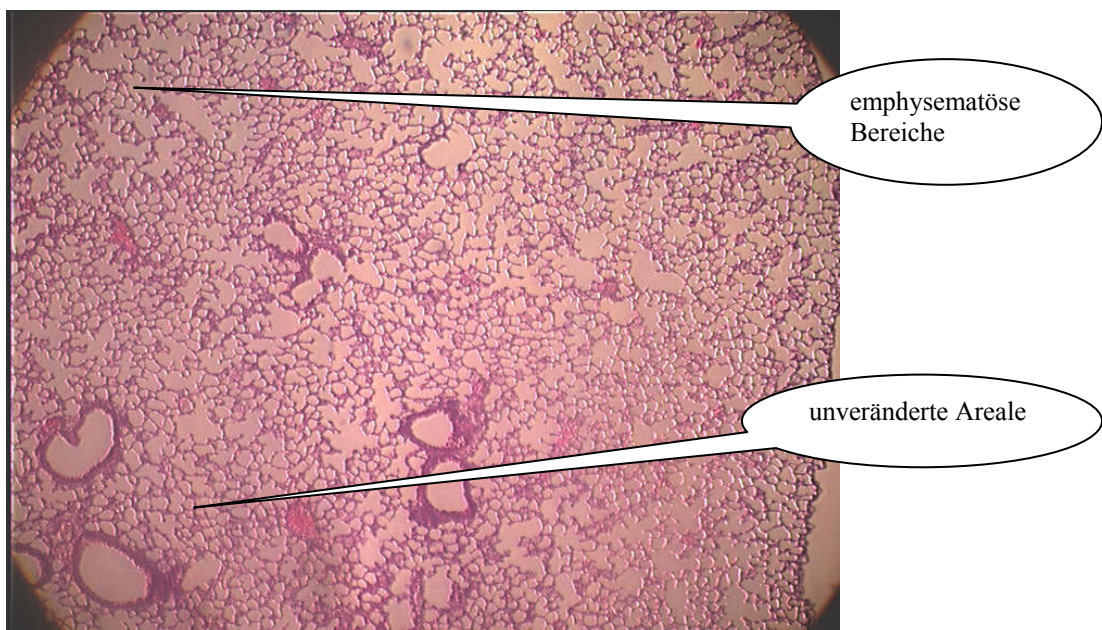


Abb. 16: Histologisches Bild 2 eines Lungenpräparates

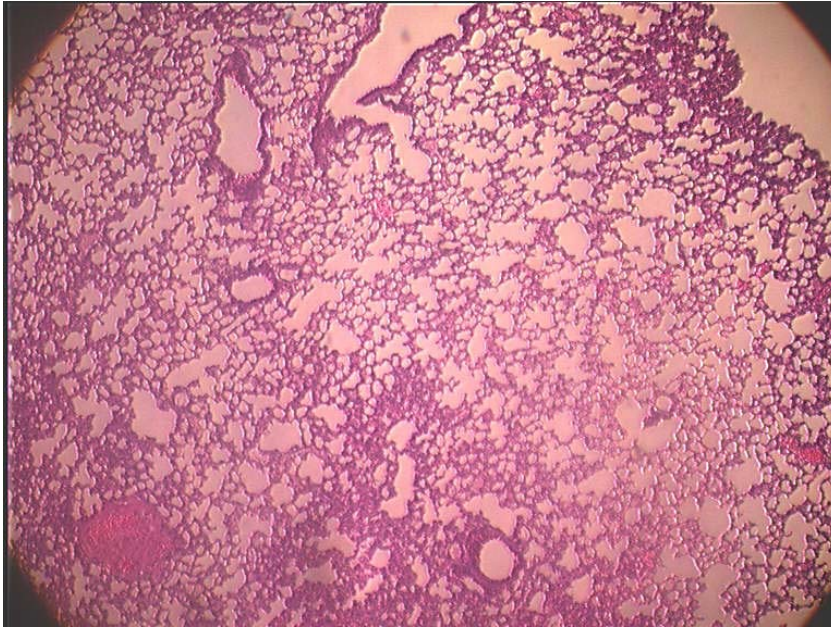


Abb. 17: Histologisches Bild 3 eines Lungenpräparates (Kontrollgruppe)

3.3.2.5 Zusammenfassung der Ergebnisse

Im Anschluss werden die Gesamttabellen der einzelnen Gruppen dargestellt. Die Tabellen enthalten eine statistische Übersicht über die Ergebnisse der Blutgasanalysen und der gemessenen Kreislaufparameter.

Tab. 21: Gesamttabelle über die erhobenen Daten der Gruppe N

	Median	Minimum	Maximum	Mittelwert	Standardabweichung
pHa (-log H ⁺)	7,257	7,067	7,843	7,304	0,182
paCO ₂ (mmHg)	39,7	12,6	78,3	41,274	17,631
paO ₂ (mmHg)	260,5	158	440	273	88,05
BE (mmol/l)	-8,2	-16,4	12,4	-6,1	6,441
HCO ₃ ⁻ (mmol/l)	19,0	9,7	34,9	19,4	5,237
Blutdruck (mmHg)	56	32	82	57	18,907
Herzfrequenz /min	394	312	480	396	74,283
Temperatur (°C)	38,2	34,1	39,4	37,86	1,049

EIGENE UNTERSUCHUNGEN

Tab. 22: Gesamttabelle über die erhobenen Daten der Gruppe P

	Median	Minimum	Maximum	Mittelwert	Standardabweichung
pHa (-log H ⁺)	7,378	7,096	7,972	7,402	0,186
paCO ₂ (mmHg)	24,8	10,7	89,2	31,089	18,378
paO ₂ (mmHg)	350	133	449	328	81,29
BE (mmol/l)	-3,9	-15,4	9,8	-5,0	5,855
HCO ₃ ⁻ (mmol/l)	15,2	4,1	30,5	17,5	6,234
Blutdruck (mmHg)	54	25	82	53,5	9,312
Herzfrequenz /min	388	240	552	396	73,450
Temperatur (°C)	37,3	35,5	39,2	37,37	1,029

Tab. 23: Gesamttabelle über die erhobenen Daten der Gruppe N₁₀₀

	Median	Minimum	Maximum	Mittelwert	Standardabweichung
pHa (-log H ⁺)	7,274	7,206	7,368	7,290	0,066
paCO ₂ (mmHg)	34,2	22,9	52,4	35,5	10,309
paO ₂ (mmHg)	205	167	356	220	69,18
BE (mmol/l)	-7,4	-14,2	-2,7	-8,0	4,675
HCO ₃ ⁻ (mmol/l)	17,3	11,3	23,3	17,3	5,118
Blutdruck (mmHg)	59	35	92	63,5	26,000
Herzfrequenz /min	392	252	528	391	121,763
Temperatur (°C)	38,3	37,4	38,7	38,22	0,445

Tab. 24: Gesamttabelle über die erhobenen Daten der Gruppe N₁₃₀

	Median	Minimum	Maximum	Mittelwert	Standardabweichung
pHa (-log H ⁺)	7,326	7,274	7,463	7,341	0,067
paCO ₂ (mmHg)	33,2	27,4	74,5	40,5	18,222
paO ₂ (mmHg)	356	177	440	325	120,15
BE (mmol/l)	-4,7	-8,1	5,8	-3,3	5,073
HCO ₃ ⁻ (mmol/l)	19,3	15,4	34,9	21,6	7,117
Blutdruck (mmHg)	61	38	72	56	14,455
Herzfrequenz /min	390	372	408	392	14,532
Temperatur (°C)	37,1	34,4	38,1	36,82	1,388

EIGENE UNTERSUCHUNGEN

Tab. 25: Gesamttabelle über die erhobenen Daten der Gruppe N_{100L}

	Median	Minimum	Maximum	Mittelwert	Standardabweichung
pHa (-log H ⁺)	7,127	7,067	7,206	7,134	0,052
paCO ₂ (mmHg)	58,0	29,3	78,3	56,3	17,121
paO ₂ (mmHg)	207	158	280	215	42,08
BE (mmol/l)	-8,8	-16,4	-6,2	-10,1	3,560
HCO ₃ ⁻ (mmol/l)	20,4	11,8	23,9	18,9	4,743
Blutdruck (mmHg)	64	33	97	65	22,442
Herzfrequenz /min	336	312	360	336	33,941
Temperatur (°C)	38,0	34,1	38,5	37,41	1,489

Tab. 26: Gesamttabelle über die erhobenen Daten der Gruppe N_{100S}

	Median	Minimum	Maximum	Mittelwert	Standardabweichung
pHa (-log H ⁺)	7,253	7,114	7,368	7,259	0,095
paCO ₂ (mmHg)	40,2	22,9	59,8	42,7	13,655
paO ₂ (mmHg)	216	167	356	234	65,96
BE (mmol/l)	-8,3	-12,5	-2,7	-7,5	3,500
HCO ₃ ⁻ (mmol/l)	19,4	11,3	23,3	18,8	4,049
Blutdruck (mmHg)	66	37	104	63	24,185
Herzfrequenz /min	340	245	528	359	111,229
Temperatur (°C)	38,2	37,1	38,7	38,06	0,585

Tab. 27: Gesamttabelle über die erhobenen Daten der Gruppe P_{80L}

	Median	Minimum	Maximum	Mittelwert	Standardabweichung
pHa (-log H ⁺)	7,303	7,129	7,666	7,382	0,223
paCO ₂ (mmHg)	33,1	11,1	86,9	41,8	30,164
paO ₂ (mmHg)	309	133	348	256	92,70
BE (mmol/l)	-2,8	-10,2	1,7	-3,2	3,553
HCO ₃ ⁻ (mmol/l)	22,4	12,8	29,6	20,4	7,121
Blutdruck (mmHg)	51	29	79	54	7,017
Herzfrequenz /min	432	240	528	413	86,770
Temperatur (°C)	36,5	36,1	38,6	36,86	0,858

EIGENE UNTERSUCHUNGEN

Tab. 28: Gesamttabelle über die erhobenen Daten der Gruppe P_{80s}

	Median	Minimum	Maximum	Mittelwert	Standardabweichung
pHa (-log H ⁺)	7,416	7,246	7,579	7,423	0,102
paCO ₂ (mmHg)	21,2	15,8	41,5	24,7	9,572
paO ₂ (mmHg)	384	292	445	364	54,87
BE (mmol/l)	-7,9	-9,9	3,1	-5,8	5,264
HCO ₃ ⁻ (mmol/l)	14,1	11,3	25,3	16,1	5,106
Blutdruck (mmHg)	52	33	80	56,5	8,994
Herzfrequenz /min	528	396	552	502	55,610
Temperatur (°C)	36,8	35,5	38,3	36,70	1,135

4 DISKUSSION

Mit einem Anteil von 48,8 % ist die Maus in Deutschland das am häufigsten verwendete Versuchstier [BMELF, Tierschutzbericht 2001].

Als Injektionsnarkose ist die Kombination mit Ketamin und Xylazin die häufigste Narkoseform bei Mäusen und wird entweder i.m. oder i.p. appliziert [Erhardt et al. 1994, Zuurbier et al. 2002]. Durch diese Anästhesieform ist allerdings keine gute Narkosesteuerbarkeit gewährleistet. Lange Nachschlafzeiten mit daraus resultierendem Hypothermie- und Hypoglykämierisiko sind bei dieser Anästhesiemethode gegeben [Flecknell 1996, Erhardt et al. 1998]. Die immer invasiveren chirurgischen Techniken auf dem Gebiet der Herz-Kreislauf- [Michael et al. 1995, Hoit et al. 1997, Kubota et al. 1998, Georgakopoulos und Kass 2000], Lungen- [Gomes et al. 2000, Mitzner et al. 2000] und Hirnforschung [Murakami et al. 1998, Sheng et al. 1999, Li et al. 2000] erfordern bestimmte Anästhesieregime, die eine exakte Steuerbarkeit zulassen, wie sie in Form einer Inhalationsnarkose, einer intravenösen Anästhesie mit ultrakurz wirkenden Anästhetika oder mit antagonistisierbaren Anästhetika erreichbar ist.

Die Vorteile der Inhalationsanästhesie sind vor allem bei der Maus die gute Steuerbarkeit der Narkose. Darüber hinaus hat man die Möglichkeit Inhalationsanästhetika zu wählen wie z.B. Isofluran, das kaum einer Metabolisierung unterliegt [Wixson 1994].

Bei der Durchführung von Minimal-Flow-Anästhesien bei Nagern sind zwei speziesspezifische Besonderheiten zu berücksichtigen: die sehr geringen Lungenvolumina und den hohen Atemwegswiderstand im Tubus und der Brustwand [Lai und Chou 2000].

Mäuse haben entsprechend ihrer Körpermasse ein sehr kleines Atemzugvolumen (10 ml/kg KGW), und somit sind die zur Anästhesie benötigten Frischgasmengen auch sehr klein [Holland 1973, Furukawa et al. 1998, Schwarte et al. 2000].

Im Rahmen der vorliegenden Arbeit ist die Inhalationsnarkose mit künstlicher Beatmung untersucht worden. Der Gebrauch des UNO Micro-Ventilator[®] wurde hinsichtlich unterschiedlicher Atemfrequenzen und verschiedener Tiergewichtsgruppen erprobt. Mit Hilfe von Blutgasanalysen, Blutdruckmessungen und der Histologie der Lungen wurde versucht, einen optimalen Beatmungsmodus zu finden.

4.1 Narkosegerät UNO Micro-Ventilator®

Der UNO Micro-Ventilator®, besteht aus zwei Funktionseinheiten. Er zählt nicht zu den kompakten und raumsparenden Systemen, lässt sich jedoch aufgrund des übersichtlichen Aufbaus der einzelnen Komponenten sehr angenehm bedienen. Eine regelmäßige, gewissenhafte Wartung und Pflege vorausgesetzt, besitzt das Gerät eine geringe Störanfälligkeit. Der UNO Micro-Ventilator® wurde speziell für Tiere ab einem Körpergewicht von 15 Gramm aufwärts zur Beatmung konzipiert. Über den Druckregler ist ein PEEP einstellbar.

Das I:E-Verhältnis ist auf 1:1 festgelegt und kann nicht verändert werden. Da die Expiration physiologischerweise länger als die Inspiration dauert, sollte allerdings das Verhältnis von Inspiration zu Expiration 1:2 betragen, [Haskins und Haberstroh 1992]. Ist das Verhältnis 1:1 bei hoher Beatmungsfrequenz (z.B. 130 /min), resultiert dies in einer Hyperinflation der Lunge [Volgyesi et al. 2000]. Gerade bei so hohen Beatmungsfrequenzen haben die plastischen Rückstellkräfte des Lungengewebes nicht genügend Zeit zu entspannen, wodurch es zu einer Hyperinflation der Lunge kommen kann [Volgyesi et al. 2000].

Diese Hyperinflation und somit das Verhältnis von 1:1 kann ein Grund für die Lungenveränderungen sein.

Aufgrund der einzelnen Bauelemente des Beatmungsgerätes entstehen lange Wege, die das Atemgas zurücklegen muss und damit ist auch der Totraum des Systems hoch. Auf diese Weise kühlt die Ausatemluft ab und verursacht eine Kondensation des abgeatmeten Wasserdampfes. Die Ausatemluft wird von Körpertemperatur auf Raumtemperatur oder je nach eingestelltem Flow sogar noch unter Raumtemperatur abgekühlt. Dies ist nicht unerheblich, da in der Ausatemluft 75 % der Wärme in Wasser gespeichert ist. Hinzu kommt, dass das Rückatmen von Wasserdampf eine Schonung der Schleimhäute und des Energiehaushaltes der Tiere bewirken würde [Haskins und Haberstroh 1992]. Deshalb ist eine Anwärmung und Anfeuchtung des Atemgases zu empfehlen.

Durch ein Anwärmen der Atemgase könnte bei Langzeitanästhesien eine Verringerung des Risikos von Obstruktionen der oberen Luftwege, wie sie durch Wasserverluste entstehen, erreicht werden, und die Gefahr einer Tubusverengung durch Sekreteindickung würde eingeschränkt [Kleemann 1989, Haskins und Haberstroh 1992].

Während in der Low-Flow-Anästhesie ein Frischgasfluss von 0,5-1 l/min verwendet wird, stellt man in der Minimal-Flow-Anästhesie einen Frischgasflow von unter 0,5 l/min ein [Baxter 1997, Baum 1998]. Das vorgeschaltete Flowmeter weist einen Flowbereich von 0,2-2 l/min auf. Um ein exaktes Funktionieren des Verdampfers sicherstellen zu können, muss nach

Angaben des Herstellers mindestens ein Sauerstoffflow von 0,2 l/min gewählt werden. Die Abweichungen zwischen eingestelltem Wert und tatsächlicher Verdampferkonzentration sind nach eigenen Untersuchungen zu hoch (siehe Tab. 13), um ein zuverlässiges Verdampfen zu gewährleisten. Selbst bei einem Flow von 0,5 l/min bestehen noch deutliche Differenzen, die aber mit durchschnittlich 9,5 % akzeptabel sind. Außerdem erreichen die Flowmeter bezüglich der Genauigkeit unterer Gasfördermengen rasch ihre Grenzen, die nach Baum [1998] hauptsächlich auf das grobe Spiel der Feinnadelventile am Flowmetereingang zurückzuführen sind. Flowmeter sind Jantzen [1990] zufolge ein Schwachpunkt in konventionellen Narkosesystemen, da sie nur im mittleren und hohen Flowbereich einwandfrei betrieben werden können; im Minimal-Flow-Betrieb arbeiten sie jedoch ungenau. Infolgedessen geben Muir et al. [2000] generell ein exakt arbeitendes Sauerstoffflowminimum für Flowmeter von 500 ml/min an.

Im Falle des UNO-Verdampfers und Flowmeters hat sich ein Frischgasflow von 0,5 l/min bewährt.

Eine Low-Flow-Anästhesie kann nur mit Erfahrungswerten, gerichtet nach klinischen Anästhesieanzeichen, nicht aber mit exakt vorbestimmten Isoflurankonzentrationen geführt werden.

4.1.1 Volumen und Beatmungsdruck

Die Angaben in der Literatur über das benötigte Atemzugvolumen variieren zum Teil erheblich. Crosfill und Widdicombe [1961] geben ein Volumen von 0,09 bis 0,38 ml für Mäuse zwischen 27 und 38g an, während Furukawa et al. [1998] ein Volumen von 0,7 ml für Tiere mit einem Körpergewicht von 35g und 46g empfehlen. Sowohl van Bommel et al. [1998] als auch Brown et al. [1999] setzten in ihren Studien für Mäuse, mit einem Körpergewicht zwischen 20g und 30g, ein Atemzugvolumen von 0,2 ml ein. Bei SV-129 Mäusen mit einem Körpergewicht zwischen 19-31g verwendeten Dalkara et al. [1995] ein Atemzugvolumen zwischen 0,35 und 0,45 ml.

Nach Angaben des Herstellers kann man bei der künstlichen Beatmung von Mäusen nicht von einem Atemzugvolumen sprechen, da das Abgabevolumen und der Beatmungsdruck von dem Atemwegswiderstand abhängig sind [UNO[®] Roestvaststaal BV].

Der Atemwegswiderstand ist geprägt vom Tubuslumen und von den Rückstellkräften der Lunge, also von der Lungenviskosität. Die zur Verfügung stehenden endotrachealen Tubi mit unterschiedlichen Durchmessern, verändern den Atemwegswiderstand beträchtlich und damit

auch den Beatmungsdruck. Deshalb ist das einzustellende Volumen nicht das eigentliche Atemzugvolumen, sondern das Volumen, das von dem Beatmungsgerät abgegeben und aktiv wieder eingesogen wird. Die Werte für das Abgabevolumen liegen in den eigenen Untersuchungen zwischen 7 und 11,5 ml. Dieses Volumen wird benötigt um den Atemweg (Tubus)-Widerstand zu überwinden und bei der hohen Beatmungsfrequenz und hohem Beatmungsdruck genügend Luft in die Lunge zu bekommen. Diese Volumina sind von der beobachteten Lungendehnung her physiologisch. Eine Aussage hinsichtlich der tatsächlichen Atemzugvolumina ist nicht möglich, da die Differenz zwischen eingestelltem Abgabevolumen am Gerät und physiologischem Tidalvolumen des Tieres zu groß ist.

Als Ursache muss die Gerätecompliance berücksichtigt werden, die bei diesem Gerät, bedingt durch die langen Schläuche, größer ausfällt als bei einem kompakteren Gerät. Die genaue Compliance des Systems konnte nicht ermittelt werden. Zusätzlich müssen noch eventuelle Leckagen am Tubus oder sogar ein Entweichen der Atemluft vorbei am Tubus, der nicht geblockt ist berücksichtigt werden [Wissing 1998].

Was den Beatmungsdruck betrifft, sind die Unterschiede, die in der Literatur angegeben werden geringer. So verwenden Brown et al. [1999] ein Druck von 20 cmH₂O. Kolandaivelu und Poon [1998] wählen einen Beatmungsdruck von ungefähr 25 cmH₂O. Auch Muir et al. [2000] postulieren einen Druck, der zwischen 15 und 20 cmH₂O liegt.

Der Beatmungsdruck bezieht sich beim UMV auf den Druck, der im System vor dem Tubus herrscht. Dieser ist mit dem Druck im Patienten, d.h. distal des Tubus in der Trachea, nicht identisch. Bei der Verwendung eines Tubus mit einem Durchmesser von 1,1 mm kann man davon ausgehen, dass die Differenz zwischen dem Druck proximal und distal des Tubus bei ungefähr 2 bis 5 cmH₂O (MW 2 cmH₂O) beträgt (vgl. Tab. 12).

Das heißt, dass in der Lunge des Patienten ein geringerer Druck herrscht als am Beatmungsgerät eingestellt wurde. Bei einem Tubusdurchmesser von 0,9 mm ist die Druckdifferenz noch wesentlich höher und liegt zwischen 3 und 9 cmH₂O (6 cmH₂O). Um den Atemwiderstand möglichst gering zu halten, sollte immer der größtmögliche Tubus gewählt werden.

Sowohl bei den beatmeten Tieren als auch bei den nicht beatmeten Tieren ist die Bildung von Atelektasen und Shunts in der Lunge zu beobachten. Diese pathophysiologischen Veränderungen werden durch den Verlust der Muskelspannung der Atemmuskulatur verursacht. Es kommt zu einem Absinken und zu einer Verlagerung des Zwerchfells, und somit verringert sich das Lungenvolumen d.h. die funktionelle Residualkapazität (FRC) [Hedenstierna 1995]. Dem kann durch eine Beatmung mit PEEP entgegen gewirkt werden. Crosfill und Widdicombe [1961] fanden zudem heraus, dass die Compliance der Brustwand bei Mäusen im Ver-

gleich zu anderen Spezies sehr hoch ist, wohingegen das Lungenvolumen am niedrigsten ist. Durch die hohe Compliance der Brustwand kommt es zu einem erhöhten Gewebewiderstand, der bei der Beatmung überwunden werden muss. Die Maus kompensiert dies mit der hohen Atemfrequenz [Lai und Chou 2000].

4.1.2 Verdampfereinstellungen

Mazzé et al. [1985 a], van Zutphen et al. [1995] und Flecknell [1996] geben eine minimale alveoläre Konzentration (MAC) im Bereich von 1,32-1,41 Vol.-% unter Spontanatmung für Mäuse an. Um die chirurgische Toleranz zu erreichen benötigt man mindestens den 1,5-fachen MAC-Wert, so dass die Verdampfereinstellung für einen MAC-Wert von 1,41 Vol.-% bei mindestens 2,1 Vol.-% liegen muss.

Im vorliegenden Versuch liegt, bei einer Einstellung von unter 2,5 Vol.-%, die effektive Konzentration bei 2,3 Vol.-% (siehe Tab. 14) und es wird keine chirurgische Toleranz erreicht. Bei einer gewählten Konzentration von 2,5 Vol.-% hängt es vom jeweiligen Tier ab, ob ein Erreichen des chirurgischen Toleranzstadiums gerade gegeben ist. Deshalb wird der Verdampfer auf 3 Vol.-% Isofluran eingestellt - die tatsächliche Konzentration liegt bei 2,7 Vol.-% - um die chirurgische Toleranz zu erreichen. Die Verdampfereinstellung von 3 Vol.-% stimmt mit den Angaben von Wixson [1994], die eine Einstellungsbreite von 1 Vol.-% bis 4 Vol.-% empfiehlt, überein.

Der Grund für die etwas niedrigeren Einstellungen von Mazzé et al. [1985 a] (s.o.) liegt eventuell in der Tatsache, dass die Tiere prämediziert sind. Liu et al. [2002] beatmen Mäuse ohne Prämedikation mit einer Verdampfereinstellung von 1 Vol.-% und 100 % Sauerstoff als Trägergas. Wie hier eine chirurgische Toleranz erzielt werden soll, um die A. femoralis zu kanülieren, ist fraglich, wird aber von den Autoren nicht geklärt.

Es gibt verschiedene Gründe, die eine Erhöhung der Verdampferkonzentration erfordern: Einerseits verlangen Leckagen, die zwar ein Barotrauma verhindern aber auch ein größeres Tidalvolumen benötigen [Liu et al. 2002], eine höhere Verdampfereinstellung. Andererseits verbietet die Antagonisierung der Injektionsnarkose, also der Prämedikation, so wie sie in den eigenen Untersuchungen durchgeführt wurde, eine Reduzierung der Verdampfereinstellung. Die Injektionsnarkose wird antagonisiert, um das Narkosegerät ausschließlich unter Isoflurannarkose validieren zu können.

Gründe für ein Wiederauftreten der Spontanatmung können sein: ein zu hoher paCO_2 im Blut oder mechanische Irritationen. Diese können beispielsweise durch den Tubus aber auch durch

den in der A. carotis befindlichen Katheter, der auf den Vagus einen Reiz ausüben kann, ausgelöst werden. Um Mäuse mit handelsüblichen Narkosegeräten ohne dem Auftreten von Spontanatmung beatmen zu können, wird der Einsatz peripher wirkender Muskelrelaxantien empfohlen [Kolandaivelu und Poon 1998].

Isofluran verursacht nach eigenen Beobachtungen in den „Vorversuchen mit Tieren“ eine Herz-Kreislaufdepression mit Blutdruckabfall. Das ist auf die induzierte Senkung des peripheren Gefäßwiderstandes und v.a. auf die herabgesetzte Kontraktilität des Herzen bei hohen Isoflurankonzentrationen zurückzuführen [Paddleford und Erhardt 1992, Wixson und Smiler 1997, Mutschler et al. 2001].

Daraus resultiert auch eine Minderperfusion der Lungenkapillaren [Duhm 1991], was wiederum weniger Isofluran ins Blut übertreten lässt, obwohl die Konzentration im Gasgemisch konstant ist. Da die Diffusionsfläche in der Lunge geringer geworden ist [Duhm 1991], muss die Isoflurankonzentration im Frischgas erhöht werden. Man spricht von der Erhöhung des Diffusionsgradienten.

4.1.3 CO₂-Absorber

Der CO₂-Absorber ist häufig Quelle für Fehlfunktionen im Narkosesystem. Dieser bewirkt während der Beatmung einen Widerstand, der vom Gerät überwunden werden muss. Kommt es zu einer Fehlfunktion, z.B. durch Undichtigkeiten beim Verschließen des Absorbers, verändert sich der Widerstand im Narkosekreislauf [Hartsfield 1996]. Aus diesem Grund sollte der Absorber gut zugänglich sein, damit ein reibungsloses Wechseln des Atemkalkes gewährleistet ist.

4.1.4 Atemfrequenz

Die in der Literatur zu findenden Angaben über die physiologische Atemfrequenz der Maus weichen zum Teil sehr stark voneinander ab. So geben z.B. Crosfill und Widdicombe [1961] physiologische Daten für die Atemfrequenz zwischen 97 Atemzügen /min und 123 /min an. Wohingegen nach den Untersuchungen von Döring [1998] die Atemfrequenz von 124 /min bis 177 /min reicht. In welcher Verfassung die Tiere in Hinsicht auf Aufregung und zirkadianem Rhythmus waren, als diese Werte gemessen wurden, ist aus den Veröffentlichungen nicht ersichtlich. Weitere Werte, die diese Divergenz unterstreichen sind in der Tab. 3 zusammengestellt. Nach eigenen Beobachtungen liegt die physiologische Atemfrequenz in Ruhe, d.h. im gewohnten Käfig und Umfeld, zwischen 100 und 140 Atemzügen /min.

Für die kontrollierte Beatmung wird von Flecknell [1996] eine Atemfrequenz von 80 - 100 Atemzüge /min angegeben. Sowohl van Bommel et al. [1998], die mit Mäusen mit einem Körpergewicht von 30-31g arbeiten, als auch Furukawa et al. [1998], deren Tiere ein Körpergewicht zwischen 35g und 46g besitzen, postulieren allerdings eine Beatmungsfrequenz von 140 Atemzüge /min. Brown et al. [1999] beatmen 20-25g schwere Mäuse der Stämme A/J, C3H, C57/Bl6 mit 120 Atemzügen /min und van Zutphen et al. [1995] führen eine Frequenz von 100 - 130 Atemzüge /min an (vgl. Tab. 5).

Um die Unterschiede herauszuarbeiten wurde in den eigenen Untersuchungen eine Gruppe N_{100} mit 100 Atemzügen /min und eine N_{130} mit 130 Atemzügen /min gebildet. Als Maß für die Effizienz der künstlichen Beatmung kann der über die Blutgasanalyse ermittelte arterielle pCO_2 verwendet werden [Henke und Erhardt 1996]. Der Referenzbereich für den arteriellen CO_2 liegt nach Muir et al. [2000] zwischen 35 mmHg und 45 mmHg. Arras et al. [2001] hingegen veröffentlichen für die wache Maus $paCO_2$ -Werte von ungefähr 25 mmHg. Die Werte der Blutgasparameter (pHa , $paCO_2$, paO_2 , BE, HCO_3^-) liegen in der Gruppe N_{130} im Referenzbereich, der von Muir et al. [2000] genannt wird, und sprechen für eine zu bevorzugende Frequenz von 130 Zügen /min. Die Werte (pHa , BE, HCO_3^-) der Gruppe N_{100} hingegen weichen von den physiologischen Werten ab. Die Tiere in Gruppe N_{100} haben eine Azidose entwickelt, obwohl der CO_2 -Gehalt im Referenzbereich liegt. Die metabolische Azidose ist laut BE und HCO_3^- im Begriff vom Organismus kompensiert zu werden. Ein deutlicher Unterschied ist auch zwischen den Gruppen N_{100L} und N_{100S} zu sehen. Die Ergebnisse besagen, dass leichte Tiere (Gruppe N_{100L}) eine höhere Atemfrequenz benötigen als schwere (Gruppe N_{100S}), was den physiologischen Bedingungen entspricht.

Die Präoxygenierung hat erheblichen Einfluss auf die zu wählende Einstellung der Atemfrequenz am Beatmungsgerät und dadurch auch auf den Säure-Basen Haushalt. Die präoxyge-

nierten Tiere der Gruppe P_{80L} benötigen im Gegensatz zu den Tieren der Gruppe N_{100L} eine geringere Atemfrequenz um optimal beatmet zu werden, obwohl sich beide Gruppen aus Tieren mit geringen Gewichten zusammensetzen.

Da alle Injektionsanästhetika zu einer Atemdepression führen, ist es prinzipiell ratsam die Tiere zu präoxygenieren und damit eine initiale Hypoxie zu vermeiden und eine Azidose von vorneherein zu hemmen [Whelan und Flecknell 1993]. Probleme, die eine effektive Atmung während der Anästhesieeinleitung verzögern wie Intubation, Atemwegswiderstände oder einseitige Intubation oder eine insuffiziente Beatmung können dadurch eine zeitlang kompensiert werden [Nimmagadda et al. 2000]. Die Bedeutung der Präoxygenierung wird auch durch die Gruppe P_{80L} und die Gruppe P_{80S} bestätigt. Die Unterschiede zwischen den Blutgaswerten bezüglich der Gewichtsklassen sind nicht so ausgeprägt wie bei den Gruppen N_{100L} und N_{100S}. Die Blutgaswerte sind nach Präoxygenierung im physiologischen Bereich. Es kommt durch die Präoxygenierung zu einem Anstieg der O₂-Reserven, wodurch das Eintreten einer Hypoxie verhindert wird [Nimmagadda et al. 2000]. Nach Pragst et al. [2001] kann die Präoxygenierung allerdings auch einen Nachteil haben. Da ein inspiratorischer O₂-Gehalt von 100 % neben einer vollständigen O₂-Sättigung des Hämoglobins auch zu einer Reduktion der Atemfrequenz führen kann. Diese Reduktion kann je nach Ausprägung zu einer respiratorischen Azidose bis hin zu einem Atemstillstand führen. Whelan und Flecknell [1993] beschreiben hingegen, dass einer Atemdepression, Hypoxie, Hyperkapnie und Azidose, die beispielsweise bei der Maus durch Midazolam hervorgerufen wurde, mit einer Sauerstoffzufuhr entgegengewirkt werden kann.

4.2 Blutgasanalyse

Die Maus besitzt ein Blutvolumen von 50-60 ml/kg [Cantwell 2001]. Das gesamte Blutvolumen einer Maus mit einem Körpergewicht von 30g beträgt also etwa 1,8 ml. Bei einem Blutverlust von 10 % befindet sich der Patient am Rande eines Schockgeschehens; ist der Blutverlust 15 %, so kann ein hypovolämischer Schock eintreten. Um eine Hypovolämie zu verhindern, soll nach Furukawa et al. [1998] das entnommene Blutvolumen durch identische Menge an NaCl ersetzt werden. Zuurbier et al. [2002] untersuchten zwei verschiedene Regimes von Flüssigkeitssubstitutionen mit dem Ergebnis, dass sowohl physiologische Kochsalzlösung (NaCl) als auch Hydroxyethylstärke (HES) als Flüssigkeitsersatz eine Azidose nicht verhindern können. Durch das Ersetzen des Volumens mit einer kristalloiden Lösung wie NaCl

kommt es zu einer starken Verdünnung des Blutes, die in einem anämischen Schockgeschehen endet. Deshalb ist der Einsatz einer kolloidalen Flüssigkeit vorteilhafter. Es kommt zwar auch zu einer Verdünnung, durch den kolloidalen Charakter der Flüssigkeit bleibt diese aber länger im Blutkreislauf. In den eigenen Untersuchungen wird 0,3 M-Tris-Lösung zur Substitution verwendet, um eine Verstärkung der Azidose zu vermeiden bzw. seine Entstehung zu verhindern. Es handelt sich um eine pH-neutrale Lösung, die keinerlei Einfluss auf die Blutgaswerte hat.

Tieren, die überleben sollten, darf man maximal 0,18-0,2 ml Blut entziehen. Ein viermaliger Blutentzug von jeweils 0,1 ml wie es teilweise in der vorliegenden Studie geschehen ist, da ein Aufwachen der Tiere nicht vorgesehen ist, führt letztendlich zum letalen Ausgang durch ein Schockgeschehen, das durch die enorme Blutverdünnung verursacht wurde.

4.2.1 Arterieller pH-Wert

Die Referenzwerte für den pH-Wert werden für Mäuse zwischen 7,2 und 7,4 angegeben [Jacoby und Fox 1984, Flecknell 1996, Erhardt et al. 1998]. In der Studie von Bushinsky et al. [1999] wird ein pH-Wert von 7,36 genannt und von Arras et al. [2001] ein pH-Wert von 7,44 gemessen.

Nach eigenen Ergebnissen ist festzustellen, dass die nicht-präoxygenierten Gruppen bis auf die Gruppe N₁₃₀, die die respiratorische Azidose durch die hohe Atemfrequenz kompensiert, einen zu niedrigen arteriellen pH-Wert aufweisen. Die Tiere der Gruppen P, P_{80L}, P_{80S} hingegen, die präoxygeniert wurden, weisen unabhängig von der Atemfrequenz und der Körpergröße einen physiologischen pH-Wert auf. Durch die Präoxygenierung kommt es zu einem Anstieg der O₂-Reserven und die Hypoxie, die bei längerem Anhalten eine Azidose verstärkt, kann hinausgezögert werden [Whelan und Flecknell 1993, Nimmagadda et al. 2000].

Kommt es zu einer Veränderung des arteriellen Kohlendioxidpartialdruckes, die durch die Atmung nicht ausgeglichen wird, so wirkt sich diese auch auf den pHa, HCO₃⁻a und BEa aus [Larsen 2001] und belastet so das wichtigste Puffersystem, das Kohlensäure - Bikarbonat - System [Seybold und Gessler 1982, Schmidt und Thews 2000, Muir et al. 2000, Larsen 2001].

Ein Anstieg des paCO₂ aufgrund einer Hypoventilation oder Störung im Abtransport von CO₂ aus dem peripheren Gewebe mit einer Anreicherung des Laktat führt zu einer Azidose [Larsen 2001].

4.2.2 Arterieller CO₂-Partialdruck

Der physiologische paCO₂ liegt nach Muir et al. [2000] bei 40 mmHg. Jacoby und Fox [1984] beschreiben für Mäuse einen arteriellen Kohlendioxidpartialdruck von $40 \pm 5,4$ mmHg im Wachzustand. In der Studie von Furukawa et al. [1998] wird für anästhesierte Mäuse ein Bereich von 35 mmHg bis 40 mmHg angegeben und Bushinsky et al. [1999] nennen einen Partialdruck von 40 mmHg. Wohingegen Arras et al. [2001], bei acht verschiedenen Narkoseprotokollen, Werte zwischen 21 und 28 mmHg bei Mäusen in Spontanatmung gemessen haben.

Der paCO₂ der nicht-präoxygenierten Tiere stimmt mit den Angaben in der Literatur überein. Die Präoxygenierung verhindert den Euler-Liljestrand-Mechanismus und lässt somit den CO₂-Spiegel absinken, weswegen der paCO₂ auch unter den in der Literatur zu findenden Werten liegt. Der paCO₂-Mittelwert der Gruppe N₁₀₀ liegt an der unteren Referenzwertgrenze bei 35,5 mmHg und der pH_a-Wert bei 7,29.

Wohingegen die Gruppe N₁₃₀ einen höheren CO₂-Gehalt mit 40,5 mmHg und auch einen höheren pH_a-Wert (7,341) aufweist. Eine Beatmung mit 130 Atemzügen /min ist deshalb für nicht-präoxygenierte Tiere aus Sicht der Blutgaswerte zu empfehlen, da sie sowohl innerhalb des Referenzbereiches vom CO₂ als auch vom pH_a-Wert liegen. Bei einer Erhöhung der Atemfrequenz, das heißt bei einer Hyperventilation müsste es zu einem Absinken des CO₂-Wertes im Körper kommen. Dies ist jedoch nicht der Fall in der Gruppe N₁₃₀. Grund dafür ist, dass bei einer Frequenz von 130 und einem Beatmungsverhältnis von 1:1 die Zeit für das Ausatmen zu kurz ist und somit kein adequater Gasaustausch vorhanden ist [Volgyesi et al. 2000]. Die Folge davon ist ein stetiger Anstieg des CO₂ und eine übermäßige Aufblähung der Alveolen.

Die Blutgasanalysen der Gruppe N_{100L} lassen den Schluss zu, dass eine Frequenz von 100 Atemzügen /min für nicht oxygenierte Tiere bis 39g zu gering ist, da der CO₂-Gehalt im arteriellen Blut sehr stark erhöht ist, was auf die niedrige Atemfrequenz zurückgeführt wird [Bommel et al. 1998, Furukawa et al. 1998, Brown et al. 1999]. Anhand der Gruppe N_{100S} wird deutlich, dass die schwereren Tiere mit einer Frequenz von 100 Atemzügen /min zwar suffizienter beatmet werden als die leichteren Tiere der Gruppe N_{100L}, jedoch liegt der CO₂-Wert in der Gruppe N_{100S} immer noch leicht über der oberen Grenze des Referenzbereiches für den Kohlendioxidgehalt. Es ist jedoch nicht ersichtlich, weshalb die Unterschiede zwischen N₁₀₀ und den Gruppen N_{100L} und N_{100S} bezüglich des pH_a und des paCO₂ so groß sind. Um dies genauer zu untersuchen sollten noch weitere Versuche durchgeführt werden. Für die

kontrollierte Beatmung ist nach den Ergebnissen der nicht oxygenierten Gruppen N_{100L} und N_{100S} eine etwas höhere Beatmungsfrequenz zu empfehlen.

Am Beispiel des arteriellen Kohlendioxidpartialdruckes die Bedeutung einer Präoxygenierung deutlich. Tiere, die präoxygeniert werden, haben deutlich geringere CO₂-Werte als die nicht-präoxygenierten, da die O₂-Reserven bestehen. Dem Euler-Liljestrand-Mechanismus, wird durch eine Präoxygenierung entgegen gewirkt [Dumas et al. 1999].

4.2.3 Arterieller O₂-Partialdruck

Die meisten Arbeitsgruppen verwenden für die Beatmung 100 % Sauerstoff als Trägergas [Wiersema et al. 1996, Mitzner 2000, Mitzner et al. 2000, Liu et al. 2002]. Bei einer Beatmung mit reinem Sauerstoff liegt der rechnerische arterielle Sauerstoffpartialdruck bei 500 mmHg [Muir et al. 2000]. Klinisch gesehen sind Werte über 90 mmHg für die adequate Gewebeperfusion ausreichend [Haskins 1992].

Mit einer Schädigung im Sinne einer Sauerstofftoxizität durch eine Hyperoxie ist bei physiologischen Beatmungsverhältnissen mit 100 % Sauerstoff nicht zu rechnen. Sie kann deshalb über mehrere Stunden durchgeführt werden. Selbst nach 48 Std. konnten Arkovitz et al. [1997] keine Veränderungen in den Lungen von Mäusen nachweisen. Erst bei einer länger andauernden Hyperoxie entstehen durch Austreten von Blutplasma, das Fibrin enthält, Atelektasen. Es kommt teilweise zu einer Inaktivierung des Surfactant und zu einer Blockierung der Surfactantproduktion. Der Grad der Schädigung, durch die Beatmung mit reinem O₂, hängt von der Expositionsdauer und vom Beatmungsdruck ab [Schulz 1973].

Die inspiratorische O₂-Konzentration spielt eher eine untergeordnete Rolle.

Bei den eigenen Untersuchungen erreichten alle Gruppen arterielle O₂-Werte über 200 mmHg. Gruppe N₁₀₀ hat im Vergleich zur Gruppe N₁₃₀ (325,5 mmHg) einen stark erniedrigten paO₂ mit 220,5 mmHg, so dass diese Beatmungseinstellung nicht optimal erscheint. Dies wird durch die übrigen Blutgaswerte (pHa, paCO₂, BE, HCO₃⁻) der Gruppe N₁₃₀ bestätigt. Bei den anderen Gruppen sind zwar Schwankungen zu sehen, jedoch lässt sich keine Aussage darüber machen, ob diese Veränderungen auf eventuelle Schädigungen der Lungen, auf eine uneffektive Beatmung oder auf den Euler-Liljestrand-Mechanismus zurückzuführen sind.

Nach Lachmann [1988] sind niedrige paO₂-Werte, bei einer Beatmung mit 100 % Sauerstoff, auf ein geschädigtes Surfactant-System zurückzuführen. Außerdem kann selbst bei konstantem paCO₂ eine Erniedrigung des arteriellen Sauerstoffgehaltes durch Ventilationsstörungen, wie beispielsweise bei einer obstruktiven Bronchitis, Asthma bronchiale oder auch bei einem

Emphysem, hervorgerufen werden [Seybold und Gessler 1982]. Zu einem langsamen Abfall des paO_2 kommt es auch sowohl bei einem Lungenödem mit vermehrter Shuntbildung wie auch bei allen interstitiellen Lungenerkrankungen.

Die tierartlichen Besonderheiten sind, wie schon erwähnt, dass in der Lunge der Maus unterhalb des primären Bronchus keine Knorpel mehr vorkommen und dass den Mäusen die Plasmaaminoxidase zur Metabolisierung des Serotonins fehlt, so dass in der Lunge ein hoher Serotoninspiegel herrscht [Kaplan et al. 1983]. Ob dadurch eine Entzündungsantwort mit darauf folgender Infiltration von Entzündungszellen beschleunigt wird, oder ob es durch die bekannte konstriktorische Wirkung auf die Arteriolen zu einer vermehrten Homöostase und erhöhten Gefäßpermeabilität kommt ist nicht bekannt [Mutschler et al. 2001]. Eine weitere Besonderheit ist das Vorkommen von glatter Muskulatur in der Wand der Lungenvenen bei Mäusen [Kohn und Barthold 1984]. Gerade in der glatten Muskulatur führt Serotonin zu einer Kontraktion der Muskelzellen und damit auch zur Kontraktion der Venen [Mutschler et al. 2001]. Zudem besitzt die Bronchialmuskulatur keine adrenerge Innervation - dafür aber eine hohe Anzahl cholinerges Nervenfasern [Kohn und Barthold 1984]. Bei anderen Spezies ist das Verhältnis zwischen cholin- und adrenerg im Gegensatz zur Maus zu Gunsten der adrenergen Nerven verschoben [Kaplan et al. 1983]. Aus diesen Besonderheiten ergibt sich die Fragestellung, ob der Einfluss des Serotonins (konstriktorische Wirkung auf Gefäße, erhöhte Aggregation der Thrombozyten) eine Bedeutung für die kontrollierte Beatmung der Maus hat, oder ob ein Zusammenhang zwischen der Vagusreizung, die durch die Intubation oder die Kanülierung der A. carotis verursacht werden kann, und dem Auftreten einer Bronchokonstriktion existiert; da alle Gruppen histologische Veränderungen aufweisen. Die Tiere der Kontrollgruppe, bei denen auch histologische Veränderungen zu beobachten sind, wurden zwar nicht intubiert, jedoch wurde, wie bei den beatmeten Tieren, die A. carotis kanüliert.

4.2.4 Arterieller Basenüberschuss (BE) und Bikarbonat

Es besteht eine enge Beziehung zwischen arteriellem Kohlendioxidpartialdruck, arteriellem pH, Bikarbonat und BE, da sowohl das Bikarbonat wie auch der Basenüberschuss über den paCO_2 und dem pHa berechnet werden. Larsen [2001] gibt einen physiologischen Bikarbonatwert von 24,4 an und bei Muir et al. [2000] liegt der Wert bei 24. Der physiologische Referenzbereich ist mit 22 bis 27 angegeben [Muir et al. 2000]. Für Mäuse postulierten Bushinsky et al. [1999] einen Wert von 22, und Arras et al. [2001] für wache Mäuse einen Bereich von 14,5 bis 19.

Die Blutgasanalysen aus den eigenen Untersuchungen zeigen, dass bei allen Gruppen die Bikarbonatwerte unter den von Bushinsky et al. [1999] genannten Referenzwerten liegen. Die HCO_3^- -Werte sind innerhalb des von Arras et al. [2001] angegebenen Bereiches. Grund dafür ist, dass die arteriellen pH-Werte zumeist im azidotischen Bereich liegen und der Organismus versucht mit Bikarbonat die überschüssigen Protonen abzupuffern.

4.3 Herz-Kreislauf-Parameter

4.3.1 Blutdruck

Für Mäuse werden voneinander differierende physiologische Blutdruckwerte angegeben. Das liegt unter anderem auch an stammbedingten Unterschieden, wie sie von Kaplan et al. [1983] belegt wurden. Dort werden mittlere Blutdrücke zwischen 83 ± 5 mmHg und 151 mmHg für verschiedene Mausstämme angegeben und systolische Werte unter Barbituratanästhesie zwischen 60 und 126 mmHg. Jacoby und Fox [1994] beschreiben Blutdruck-Wachwerte zwischen 116 und 135 mmHg und Flecknell [1996] hat Messwerte von 85 bis 103 mmHg angegeben. Bei den Untersuchungen unter Isoflurannarkose von Teufel [1999] wurden mittlere arterielle Blutdrücke von 85-109 mmHg unter Spontanatmung und von 18-59 mmHg unter Beatmung, bei einer Verdampfereinstellung von 2,8-3,0 Vol.-% Isofluran, gemessen. Ein MAP von 18 mmHg wurde nach der 3. Blutentnahme aufgezeichnet, so dass bereits ein hypovolämisches Schockgeschehen, das durch die Blutentnahme verursacht wurde, vorlag.

In der vorliegenden Arbeit wird die A. carotis kanüliert. Der Blutdruck wird über einen Katheter mit einem elektronischen Druckaufnehmer gemessen. Da wegen des geringen Gefäßkalibers nur ein Katheter mit geringem Innendurchmesser verwendet werden kann, der zudem nicht standardisierbar ist, weil er über einer Flamme noch in die Länge gezogen und zugespitzt wurde, werden die Blutdruckamplituden gedämpft. Deshalb können keine Aussagen über die dynamischen Parameter des systolischen und des diastolischen Blutdruckes gemacht werden, sondern nur über den mittleren Blutdruck [Kaplan et al. 1983].

Die kontrollierte Beatmung kann den Blutdruck außerordentlich beeinflussen. Ist die Zeit für das Ausatmen zu kurz, beispielsweise durch ein Verhältnis Inspiration zu Expiration von 1:1 und einer Beatmungsfrequenz von 130, resultiert dies in einer übermäßigen Füllung der Lunge [Volgyesi et al. 2000]. Dadurch kommt es zu einem intrathorakalen Druckanstieg mit einem verminderten venösen Rückstrom und reduziertem Herzminutenvolumen [Beyer und

Meßmer 1982, Griebel und Piantadosi 1991, Kohler 1998]. Dalkara et al. [1995] bestätigen dies, da längere Inspirationszeiten als 0,07-0,1 s innerhalb einer Minute, aufgrund einer verringerten Herzfüllung und Blutauswurfes, zum Blutdruckabfall führen. Durch diese mangelnde Herzleistung kommt es wiederum zu einer verminderten Kapillarnetzdurchblutung in der Lunge. Grund dafür ist, dass die Lungenkapillaren druckabhängig rekrutiert werden [Duhm 1991, Larsen 2001].

Der Blutdruck hängt außerdem vom angewendeten Anästhetikum ab [Dalkara et al. 1995]. Sowohl Medetomidin, das in der 3-er Kombination als Injektionsnarkose (MMF) enthalten ist, die lediglich als Prämedikation, um die Mäuse intubieren zu können, benötigt wird, als auch die Inhalationsnarkose mit Isofluran beeinflussen den Blutdruck.

Anstelle einer Injektionsanästhesie für die Intubation, die dann antagonisiert wird, wäre auch eine Narkoseeinleitung in einer Inhalationskammer mit Isofluran möglich. Der Nachteil ist jedoch, dass die Narkose, nach Entnahme der Maus aus der Kammer, nur etwa eine Minute anhält, das heißt, das Intubieren muss unter Zeitdruck durchgeführt und kann nur von geübten Personen vorgenommen werden. Die Mäuse werden durch das Umsetzen in die Kammer in Aufregung versetzt; dieser Stress führt zur Hyperventilation, woraus eine respiratorische Azidose resultiert [Erhardt et al. 1984]. Die vollständig antagonisierbare Injektionsnarkose ist als Einleitungsform der Inhalationsnarkose vorzuziehen, da ein wichtiger Gesichtspunkt bei der Narkose von Mäusen die Vermeidung von Stress ist [Cantwell 2001].

Bei der Inhalationsanästhesie mit Isofluran kommt es durch Senkung des peripheren Gefäßwiderstandes zur Hypotension [Fitzal et al. 1985, Fitzal et al. 1986, Larach et al. 1990, Mutschler et al. 2001]. Auf das Herz hat Isofluran eine negative inotrope Wirkung und führt zu einer dosisabhängigen Dilatation der Koronararterien und zu einer Reduktion der Herzmuskelkontaktilität, die von Larach et al. [1990], Paddleford und Erhardt [1992] sowie von Wixson und Smiler [1997] beschrieben worden sind.

Bei den eigenen Untersuchungen wurden mittlere arterielle Blutdruckwerte von 25 bis 104 mmHg gemessen (siehe Tab. 22-29). Bei Blutdrücken von 25 mmHg ist die Wahrscheinlichkeit eines Messfehlers sehr hoch. Die errechneten Mittelwerte nehmen im zeitlichen Verlauf kontinuierlich ab. Die Erklärung dafür ist die Dauer der hochprozentigen Isoflurankonzentration und die mehrmalige Blutentnahme. Die Volumensubstitution verhindert zwar eine Hypovolämie, verursacht aber gleichzeitig eine Anämie.

4.3.2 Pulsfrequenz

Während der Untersuchungen wird die Herzfrequenz über das Auszählen der Blutdruckkurven und mit dem Nonin[®]-Pulsoximeter bestimmt. Der Sensor wird am Oberschenkel angebracht. Es ist zuweilen erforderlich, den Kontakt des Sensors zu überprüfen und gegebenenfalls neu anzukleppen, wenn eine zu starke Kompression eine Ischämie der Muskulatur verursacht. Die durch das Pulsoximeter erhobenen Pulsfrequenzzahlen stimmen mit den am Monitor des Blutdruckmessgerätes ausgezählten Pulswellen überein.

Holland [1973] postuliert 450-550 Schläge /min als physiologische Herzfrequenz bei der wachen Maus. Der Referenzbereich, den Döring [1998] angibt, reicht von 540 Schlägen /min bis 780 Schläge /min. Kaplan et al. [1983] konnten Werte zwischen 310 und 840 Schlägen /min messen.

Es gibt viele Faktoren, die Einfluss auf die Herzfrequenz nehmen können. Neben Allgemeinbefinden, Körpertemperatur, Alter, Tageszeit, Kreislaufbelastung können auch Narkoseart oder das Blutvolumen verantwortlich sein.

In der vorliegenden Studie können Herzfrequenzwerte von 240 bis hin zu 552 Schlägen /min gezählt werden (siehe Tab. 22-29). Im zeitlichen Verlauf gesehen ist ein stetiger Anstieg der Herzfrequenz zu verzeichnen, der vor allem innerhalb der ersten 30 Minuten steiler ist. Der generelle Anstieg kann auf die zunehmende Verdünnung des Blutes durch die Volumensubstitution zurückgeführt werden; durch die Blutentnahme und Verdünnung entsteht eine Kreislaufbelastung und ein verschlechterter O₂-Transport durch die Anämie. Der Frequenzanstieg ist aber auch als Ausdruck der Kompensation des sinkenden Blutdruckes anzusehen.

4.3.3 Körpertemperatur

Inhalationsanästhetika wie beispielsweise Isofluran [Dardai und Heavner 1987] beeinträchtigen die Körpertemperaturregelung. Bei kleinen Nagern ist diese anästhesiebedingte Hypothermie - definiert als eine Erniedrigung der Körpertemperatur unter 35°C [Blair 1971] - besonders ausgeprägt, da das Verhältnis von Körperoberfläche zu Körpergewicht sehr groß ist. Die Hypothermie kann eine Ursache für Todesfälle innerhalb der Narkose aber auch in der postoperativen Phase sein [Flecknell 1996]. Nach Maskrey [1995] führt die Hypothermie unter Spontanatmung zu einer Hypoventilation. Durch die reduzierte Metabolisierungsrate und die renale Ausscheidung der Anästhetika kann es zu einer Verlängerung und Vertiefung der Anästhesiedauer kommen [White und Field 1987].

In den eigenen Untersuchungen sind starke Schwankungen der Körpertemperatur zu verzeichnen. Die gemessenen Temperaturen reichen von 36°C bis 39°C.

Vom Hersteller des UMV wurde ein beheizbarer OP-Tisch entwickelt, um dem Temperaturverlust während der Narkose entgegenzuwirken. Bei der Maus genügt diese Vorrichtung jedoch nicht, um die Erniedrigung der Körpertemperatur zu verhindern. In der vorliegenden Studie wurde deshalb zudem noch ein Wärmekissen verwendet. Auch hierbei erwies sich das Regulieren der Wärmezufuhr noch problematisch, da sich das Heizkissen auch nach dem Abschalten noch etwa eine Minute lang weiter erwärmte.

Die physiologische Körpertemperatur, die zwischen 36°C und 38°C liegen soll [Lahiri 1975, Furukawa et al. 1998, Liu et al. 2002, Zuurbier et al. 2002], ist äußerst wichtig für die Funktion von Kreislauf, Atmung und Säure-Basenhaushalt. Aus diesem Grund sollte nach Lösungen gesucht werden, die eine gleichmäßige Temperatur gewährleisten. Möglichkeiten sind beispielsweise das Anwärmen des Atemgases und des CO₂-Absorbers. Hierbei würde die in der Expirationsluft enthaltene Feuchtigkeit nicht kondensieren und somit nicht verloren gehen, sondern würde erneut eingeatmet werden können [Haskins und Haberstroh 1992]. Eine weitere Möglichkeit wäre die Konstruktion eines OP-Tisches, dessen wasserführenden Schlingen enger bei einander liegen.

4.3.4 Histologie

Die im Rahmen der Studie histologisch untersuchten Lungen stammen von Mäusen, die nicht aus einer SPF-Zucht bezogen, sondern konventionell gehalten wurden. Die Tiere waren daher einem relativ hohen Infektionsdruck ausgesetzt, so dass die Beurteilung der Histologiebefunde nur unter gewissem Vorbehalt durchgeführt werden kann.

Ein weiterer Punkt ist, dass während der Narkose mehrere Einstellungsparameter wie z.B. die Frequenz aufgrund der Blutgasanalysen neu gewählt wurden. Infolge dessen lassen sich die entstandenen pathologischen Veränderungen den einzelnen Einstellungen nicht mehr zuordnen. Da die pathologischen Befunde der Kontrollgruppe H ähnlich denen der beatmeten Gruppen sind, besteht eine mangelnde Aussagekraft.

Sowohl diese Umstände als auch tötungsbedingte Veränderungen wie Blutungen, Atelektasen und Emphyse erlauben keine eindeutige Auswertung der histologischen Präparate im Bezug auf beatmungsmechanische Traumata.

In den vorliegenden Lungenpräparaten sind alveoläre Emphyseme nachweisbar, die auf einen zu hohen Beatmungsdruck zurückgeführt werden können [Veldhuizen et al. 2001].

Außerdem sind perivaskuläre Ödeme zu erkennen, die auf verschiedenen Ursachen beruhen: Ein Grund dafür, ist die Schädigung durch die Beatmung als solche. Ist das Tidalvolumen zu hoch, resultiert dies in Entzündungsreaktionen mit der Produktion von Zytokinen [Veldhuizen et al. 2001, Cheng et al. 2002]. Diese Entzündungsreaktionen sind systemisch, wodurch es auch zu Fehlfunktionen anderer Organe kommen kann [Cheng et al. 2002]. Um Veränderungen an den Lungen genauer differenzieren zu können, ist neben der histologischen Untersuchung eine Zytokinanalyse aus der Lungenlavage zu empfehlen. Eine Aussage über die Ausmaße von Zellschäden ist über die Menge von LDH (Laktatdehydrogenase) in der Lungenlavage möglich [Veldhuizen et al. 2001, Cheng et al. 2002].

Bei einer Beatmung mit einem negativen end-expiratorischen Druck (NEEP), der bei einem Gerät, das aktiv die Expiration durchführt, durchaus vorkommen kann, wird die Compliance erniedrigt. Zudem tritt eine Produktion von Zytokinen und Entzündungszellen ein, und es wird die Lungenpermeabilität gesteigert. Dadurch können Plasmazellen austreten und sich Ödeme bilden [Cheng et al. 2002]. Darüber hinaus kann - wie schon genannt - eine ungenügende Ventilation eine respiratorische Azidose verursachen. Ist der Organismus nicht in der Lage, das Gleichgewicht des Säure-Basen-Haushaltes wieder herzustellen, so verändert sich die Gefäßpermeabilität, indem saure Stoffwechselprodukte, wie z.B. Laktat, wichtige Enzymfunktionen hemmen. Infolgedessen tritt Flüssigkeit in den interstitiellen und alveolären Raum. Das gleiche Ergebnis wird auch durch einen zu hohen Beatmungsdruck erreicht, da es dort zu einer Kompression der Lungenkapillaren kommen kann [Cheng et al. 2002].

Veldhuizen et al. [2001] erklären in ihrer Studie, dass es bei der Beatmung von Mäuselungen wie auch von Rattenlungen zu einer vermehrten Ausschüttung von Entzündungsmediatoren kommt und zu einem Rückgang der Surfactantproduktion. Daraus resultiert, dass die Auswirkungen der Lungenschädigung zunehmen und beispielsweise ein acute respiratory distress syndrome (ARDS) in ein multiples Organversagen übergehen kann [Veldhuizen et al. 2001].

Eine Folge der Störung des Surfactant-Systems ist die Abnahme der Lungendehnbarkeit. Dadurch nimmt die Atemarbeit zu und der O₂-Bedarf der Atemmuskulatur steigt an. Zudem entstehen Atelektasen und eine Transsudation von Plasma in die Alveolarräume und Atemwege. Darüber hinaus führt diese Störung zu einer Hypoxie und zur metabolischen und respiratorischen Azidose [Lachmann 1988].

Die Entstehung von Atelektasen kann neben der oben bereits erwähnten Störung des Surfactant-Systems noch von weiteren Faktoren ausgehen: Bei einer längeren Beatmung mit 100 % O₂ fehlt der nach Resorption des Sauerstoffs zur Stabilisierung der Alveolenwand notwendige Stickstoff, so dass die Alveolen leichter kollabieren können [Roewer und Thiel 2001]. Daneben kann ein forciertes und zu schnelles Wiederheraussaugen der Atemluft durch das Beatmungsgerät Atelektasen und sogar Blutungen verursachen [Roewer und Thiel 2001, Cheng et al. 2002]. Laut Arkovitz et al. [1997] kommt es jedoch nach 48 Std. Hyperoxie bei Normaldruck sowohl makroskopisch als auch mikroskopisch zu keinen Veränderungen in den Lungen von Mäusen.

Ob die Blutungen, die in den histologischen Präparaten zu erkennen sind, allein durch die Beatmung hervorgerufen werden, ist nicht eindeutig zu sagen, da nach Messow et al. [1987] bei allen Tötungsarten eine Hyperämie der Lunge festzustellen ist. Dies beweisen auch die histologischen Untersuchungen an den Mäuselungen der Kontrollgruppe H. Es sind bei manchen Lungen Areale zu sehen, die ohne besonderen Befund zu beurteilen sind, aber es gibt auch Bezirke, die Atelektasen, Emphyseme, perivaskuläre Lymphödeme und interstitielle Ödeme, Hämosiderinablagerungen und lymphoretikuläre Zellen aufweisen. Die Veränderungen der Kontrollgruppe zeigen, dass die Tiere einem enormen Infektionsdruck ausgesetzt waren, aber auch dass die Tötung und die Lagerung der Tiere Einfluss auf die Qualität des Lungengewebes haben kann. Der Zusammenhang mit der Lagerung - die Maus befindet sich in Rückenlage - ist darin zu erkennen, dass die atelektatischen Areale vor allem in den dorsalen Bereichen der Lungen auftreten.

Dass Hämosiderinablagerungen in den Lymphknoten zu finden sind, spricht für eine Blutung, die schon etwas länger zurückliegt, die in keinem Zusammenhang mit der Beatmung steht und im Begriff ist, abgebaut zu werden. Dahingegen deuten Ablagerungen, die hauptsächlich in den Makrophagen vorkommen, auf ein akutes Geschehen hin.

Interessanterweise beobachten Veldhuizen et al. [2001] bereits bei einem Atemzugvolumen von 7 ml/kg KGW - dies entspricht bei einer 30g-Maus einem Atemzugvolumen von 0,21 ml - fleckenhaft verteilte Atelektasen, leichte Blutungen, Überdehnungen und Stauungen in den histologischen Lungenpräparaten, der Beatmungsdruck ist dabei mit 15 cmH₂O angegeben. Daraus lässt sich der Schluss ziehen, dass das Lungengewebe speziell der Maus außerordentlich filigran und sehr verletzlich gegenüber Manipulationen ist.

Bei einem Atemzugvolumen von 20 ml/kg KGW - dies entspricht wieder auf eine 30g-Maus bezogen einem Atemzugvolumen von 0,6 ml - kommt es zu einer Abnahme der Compliance der Mäuselunge und sehr starken Verletzungen der Lunge. Außerdem treten vermehrt Ent-

zündungsmediatoren und signifikante Veränderungen im Surfactant-System auf [Veldhuizen et al. 2001].

Die gleichen pathologischen Veränderungen werden auch durch die eigenen Untersuchungen bestätigt, da diese unabhängig von den gewählten Einstellungen und auch unabhängig von den Gruppen auftreten. Es ist jedoch nur eine Tendenz zu erkennen, dass die Lungen der Gruppen, die beatmet wurden, deutlichere pathologische Veränderungen aufweisen, als die der Kontrollgruppe.

4.3.5 Synopsis

Zusammenfassend ist zu bemerken, dass bei der künstlichen Beatmung der Mäuse einige Schwierigkeiten zu bewältigen sind: Die Beatmung und Narkoseüberwachung der Maus ist aufgrund ihrer Physiologie und hohen Stoffwechselrate eine Herausforderung [Schwarte et al. 2000, Cantwell 2001, Liu et al. 2002]. Diese Schwierigkeiten versuchen auch andere Arbeitsgruppen zu bewältigen [Schwarte et al. 2000]. Durch die hohe Stoffwechselrate und die geringe Körpergröße liegen die zu messenden Parameter häufig außerhalb der Kapazitäten der neuesten Überwachungsgeräte. Dies drückt sich auch in den in der Literatur sehr stark voneinander divergierenden Angaben aus, und zwar sowohl unter physiologischer Spontanatmung als auch unter Beatmung. Hieraus wird ersichtlich, wie wenig über die Problematik der künstlichen Beatmung bei der Maus bislang bekannt ist.

Zudem besteht bei diesen Versuchstieren ein hohes Narkoserisiko. Zur Verminderung des Risikos ist auf einen stressarmen Umgang zu achten, d.h. man sollte zum Beispiel eine Entgleisung des Säure-Basen-Haushaltes verhindern. Aber nicht nur Stress, sondern auch die Prämedikation mit z.B. Fentanyl - hierdurch wird eine Atemdepression mit anschließender respiratorischer Azidose induziert - führt zu einer Verschiebung des Säure-Basen-Gleichgewichtes. Aufgrund dessen sollten die Tiere im Vorfeld der Narkose präoxygeniert werden, um eventuelle Verschiebungen kompensieren zu können. Darüber hinaus sprechen die Ergebnisse hinsichtlich der Präoxygenierung für einen ausgeprägten Euler-Liljestrand-Mechanismus, wie er auch beim anästhesierten Schaf zu beobachten ist [Erhardt et al. 1985]. Durch die pulmonale Shuntbildung werden Lungenareale von der funktionellen Perfusion abgekoppelt. Durch eine Präoxygenierung wird einer Hypoxie entgegengewirkt und es scheint auch generell der Euler-Liljestrand-Mechanismus eingeschränkt zu werden.

Als „ideale Allgemeinanästhesie“ ist die Isoflurannarkose mit einem geschlossenen bzw. halbgeschlossenen System anzusehen [Baum 1992, Klide 1992 b, Alyakine and Kramer 1997, Baxter 1997, Cantwell 2001].

Die Anforderungen der Lungenforschung [Mitzner et al. 2000], der Herzforschung [Guo et al. 1998, McConnell et al. 1999, Georgakopoulos and Kass 2000], und der Hirnforschung [Murakami et al. 1998] bedürfen der Entwicklung funktionstüchtiger Beatmungsgeräte für Mäuse. Das Beatmungsgerät (UNO Micro-Ventilator[®]) ist für eine Beatmung von Mäusen konzipiert. Der Vorteil des UMV ist, dass sowohl das Volumen als auch der Druck getrennt voneinander eingestellt werden können. So kann man über die Druckregelung einen PEEP einstellen, so dass die sinusförmige Kurve nicht Null mbar erreicht. Über die Volumenregelung wird die Menge an Atemgas gewählt, die pro Atemzug von dem Gerät abgegeben und wieder abgesaugt wird; also die Amplitude der Kurve eingestellt. Jedoch lässt sich keine Aussage darüber treffen, wie groß das Atemzugvolumen ist, das der Maus effektiv zugeführt wird. Man kann von einem druckgesteuerten und volumenbegrenzten Beatmungsgerät sprechen. Änderungen an den Einstellungen lassen sich sehr fein und exakt regulieren. Der UMV ist ein sehr zuverlässig arbeitendes Narkosegerät, das eine interessante Alternative zu anderen Beatmungsgeräten (z.B. Columbus Inst., Harvard Instr., Kent-Scientific) wegen seines sinusförmigen Beatmungsmusters darstellt. Der Vorteil dieser sinusförmigen Beatmungskurve ist, dass keine Druckplateauphase, wie dies bei allen anderen Geräten der Fall ist, vorhanden ist.

Der Nachteil daran ist jedoch, dass die Ausatemluft aktiv herausgesogen wird, und ein Verhältnis zwischen Inspiration und Expiration von 1:1 vorgegeben ist. Dieses Verhältnis kann nicht verändert werden, obwohl dies vor allem bei der Maus äußerst wichtig wäre [Volgyesi et al. 2000].

Die pathologischen Veränderungen in den histologischen Präparaten resultieren nicht eindeutig vom Beatmungsgerät an sich, sondern eher generell von der kontrollierten Beatmung der Mäuse. Die gleiche Erfahrung hat auch Veldhuizen et al. [2001] mit einem anderen Gerät gemacht. Um differenziertere Ergebnisse diesbezüglich zu erhalten, sollten Zytokinuntersuchungen von Lungenspülungen durchgeführt werden.

Um ein Arbeiten mit dem UMV zu optimieren, sollten einige Modifikationen durchgeführt werden:

Bei der Wartung fiel auf, dass das Edelstahlrohr, das in den CO₂-Absorber hineinführt, beim Wiederschrauben leicht verstopfen kann. Um dies zu verhindern, sollte die Öffnung des Rohres verschlossen werden. Stattdessen sollten seitlich am Rohr, jedoch auf der ganzen Län-

ge, Öffnungen gebohrt werden, so dass ein Verstopfen nicht mehr möglich ist. Der Verschluss des CO₂-Absorbers sollte zudem besser abgedichtet werden, damit ein Druckverlust innerhalb des Systems ausbleibt. Vorteilhaft wäre es zudem, den CO₂-Absorber an einer besser zugänglichen Stelle zu platzieren.

Der beheizbare OP-Tisch ist für Mäuse weniger geeignet, da der Abstand zwischen den Schlingen der wasserführenden Leitungen zu groß ist. Diese sollten enger beieinander liegen, damit eine bessere Wärmeverteilung für Platte und Körper möglich wird. Zudem ist ein flacherer und vergrößerter OP-Tisch wünschenswert, da das chirurgische Arbeiten an einem kleinen erhöhten Tisch zum Teil sehr anstrengend sein kann. Außerdem sollte über die Möglichkeit einer Vorwärmung und Anfeuchtung der Atemgase nachgedacht werden, um etwaige Quellen zum Temperaturverlust verringern zu können.

Um die Ausprägung von Atelektasen, die durch das Gerät entstehen, zu verringern, sollte das Verhältnis zwischen Inspiration und Expiration verändert werden. Das bislang nicht veränderbare Verhältnis von 1:1 sollte hin zu 1:2 oder 1:3 verstellt werden.

Von Vorteil wäre zudem noch die Messung von CO₂ in der Expirationsluft und des Druckes direkt am Ansatz des Tubus. Zum jetzigen Zeitpunkt vertreiben nur wenige Hersteller (Kent Scientific) solche Messgeräte [Schwarte et al. 2000].

Vor einer Beatmung ist eine Präoxygenierung der Mäuse empfehlenswert, um eventuelle Probleme und Defizite der Beatmung ausgleichen zu können. Mit dem UNO Micro-Ventilator[®] ist bei präoxygenierten Tieren eine Atemfrequenz von 80-85 /min für alle Körpergewichte ausreichend. Wird nicht präoxygeniert, dann sollten Tiere mit einem Körpergewicht unter 39 Gramm mit einer Atemfrequenz von 130 /min beatmet werden. Bei Tieren mit einem Körpergewicht von mehr als 39 Gramm wäre eine Atemfrequenz von etwa 110 /min von Vorteil.

5 ZUSAMMENFASSUNG

In der vorliegenden experimentellen Studie wird der Effekt der kontrollierten Beatmung über den UNO Micro-Ventilator[®] (UMV) bei der Maus untersucht. Der UMV ist ein druckgesteuertes, volumenbegrenztes Beatmungsgerät mit einer sinusförmigen Beatmungskurve und Rückatmung der Atemgase im Lowflow.

Es werden sowohl der Einfluss einer Präoxygenierung wie auch die Wirkung verschiedener Atemfrequenzen auf Mäuse unterschiedlichen Gewichts beurteilt. Eine Bewertung erfolgt anhand von Blutgasanalysen, Kreislaufparametern und histologischen Untersuchungen der Lungen.

Die Tiere lassen sich neun Gruppen zuordnen, von denen die nicht-präoxygenierten in sechs Gruppen und die präoxygenierten Tiere in zwei Gruppen zusammengefasst sind. Hinzu kommt die Gruppe H als histologische Kontrollgruppe. Die nicht-präoxygenierten Tiere der N₁₀₀ werden mit Atemfrequenz von 100 /min (n = 6) beatmet bzw. die Tiere der N₁₃₀ mit 130 /min (n = 6). Die Tiere in N_{100L} (n = 8 Einstellungsparameter) sind nicht-präoxygeniert, wiegen zwischen 25g und 38g und die Atemfrequenz ist auf 100 /min eingestellt. Die Tiere der Gruppe N_{100S} (n = 7) Körpergewichte zwischen 39g und 50g sind ebenfalls nicht-präoxygeniert. In P_{80L} (n = 7 Einstellungsparameter) werden die Tiere mit 80 /min beatmet, sind präoxygeniert und die Körpergewichte liegen zwischen 25g und 38g. In der P_{80S} (n = 7) sind Tiere, die Körpergewichte zwischen 39g und 50g besitzen. Gruppe H (n = 7 Tiere) wurde nicht beatmet und dient der histologischen Untersuchung.

Um die Tiere so geringem Stress wie möglich auszusetzen, werden sie mit den vollständig antagonisierbaren Injektionsanästhetika Medetomidin, Midazolam und Fentanyl (MMF) zur Intubation prämediziert. Mit Beginn der Isoflurannarkose (Isoflurankonzentration beträgt 2,7 Vol.-%) wird die Injektionsnarkose mit Atipamezol, Flumazenil, Naloxon (AFN) antagonisiert. Die Narkosedauer beträgt insgesamt 100 Min.. Bei allen Tieren, die beatmet werden, wird die A. carotis kanüliert, um die Blutdruckmessung durchzuführen und Blutproben entnehmen zu können. Zu den gemessenen Parametern zählen neben den Blutgaswerten (pHa, paCO₂, paO₂, BE, HCO₃⁻) der Blutdruck (in mmHg) und die Herzfrequenz (in Schlägen /min).

Zur Feststellung der Normalverteilung wird der Kolmogorov-Smirnov Test durchgeführt. Der Vergleich unter den Gruppen erfolgt mit dem verteilungsfreien Mann-Whitney-Test. Als Signifikanzniveau wurde $p < 0,05$ (5 %) festgelegt.

Die Mäuse der Gruppe N₁₃₀ bleiben mit den Blutgaswerten im physiologischen Bereich. Tiere der Gruppe N_{100L} zeigen eine respiratorische Azidose. Die präoxygenierten P_{80L} und P_{80S} be-

nötigen unabhängig vom Körpergewicht eine geringere Atemfrequenz als die nicht-präoxygenierten Tiere.

Der mittlere arterielle Blutdruck sinkt bei allen Gruppen stetig ab, bei gleichzeitigem Anstieg der Herzfrequenz. In den histologischen Präparaten sind in allen Gruppen, auch in der Kontrollgruppe, Atelektasen, perivaskuläre Ödeme, Stauungen und Emphyseme zu erkennen. Worauf diese pathologischen Befunde zurückzuführen sind, ist allerdings nicht genau zu klären.

Mäuse sollten daher vor einer Beatmung 5 Min. präoxygeniert werden. Eine Atemfrequenz von 80 /min ist dann für alle Körpergewichte ausreichend. Wird nicht präoxygeniert ist eine Atemfrequenz von 130 /min für Tiere bis 39g von Vorteil und etwa 100 /min für Mäuse über 39g.

Mit diesen Einstellungen ist der UNO Micro-Ventilator[®] für die Beatmung von Mäusen zu empfehlen.

6 SUMMARY

Examinations of controlled ventilation with the UNO Micro-Ventilator[®] (UMV) on the mouse.

In the present experimental essay the effect of controlled ventilation with the UNO Micro-Ventilator[®] (UMV) on the mouse is examined. The UMV is a pressure controlled and volume limited ventilation device with a sinus ventilation pattern and lowflow rebreathing of the respiration gas.

Not only the impact of a preoxygenation is assessed but also the effect of different respiratory rates on mice of different weight. The assessment is made with blood gas analysis, circulatory parameters and histological examinations of the lungs.

The animals can be assigned to nine groups: The non-preoxygenized animals are split up in six groups and the preoxygenized ones in two groups. Additionally, group H serves as histological control group. The non-preoxygenized animals of N₁₀₀ are ventilated with a respiratory rate of 100 /min (n = 6), i.e. the animals of the N₁₃₀ with 130 /min (n = 6). The animals in N_{100L} (n = 8 settings) are non-preoxygenized, weigh between 25 and 38 grams and the respiratory rate is adjusted to 100 /min. The animals of the group N_{100S} (n = 7) which weigh between 39 and 50 grams are not preoxygenized either. In P_{80L} (n = 7, settings) the animals are ventilated with 80 /min, are preoxygenized, and their weight varies between 25 and 38 grams. Grouped in P_{80S} (n = 7) are animals which weigh between 39 and 50 grams. Group H (n = 7, animals) was not ventilated and serves for the histological examination.

To expose the animals to as little stress as possible they are premedicated to the intubation with the completely antagonizable injectable anesthesia medetomidine, midazolam, and fentanyl (MMF). With the beginning of the anesthesia with isoflurane (the concentration of the isoflurane is 2.7 vol.-%) the injectable anesthesia is antagonized with atipamezol, flumazenil, naloxone (AFN). The anesthesia lasts 100 minutes. The A. carotis of all ventilated animals is cannulated in order to measure the blood pressure and take blood samples. Besides the blood gas results (pHa, pa CO₂, paO₂, BE, HCO₃⁻) the measured parameters are the blood pressure (in mmHg) and the heart rate (in beats /min).

To ascertain the normal distribution the Kolmogorov-Smirnov test is carried out. The comparison between the groups is made with the distribution-free Mann-Whitney test. The level of significance is fixed at $p < 0.05$ (5 %).

SUMMARY

The mice of group N₁₃₀ stay in the physiological sector with their blood gas results. Animals of group N_{100L} show a respiratory acidosis. The preoxygenized P_{80L} and P_{80S} require a lower respiratory rate than non-preoxygenized animals independent of their weight.

The medium arterial blood pressure of all groups sinks steadily while the heart rate increases at the same time. In the histological preparations of all groups including the control groups atelectasis, perivascular edemas, congestions and emphysemas can be seen. However, on what these pathological findings are based cannot be thoroughly explained.

Therefore, mice should be preoxygenized 5 minutes prior to a ventilation. Thus, a respiratory rate of 80 per minute is sufficient for all weights. If not preoxygenized, a respiratory rate of 130 /min is suggested for animals up to 39 grams and approximately 110 /min for mice over 39 grams.

With these settings the UNO Micro-Ventilator[®] is to be recommended for the ventilation of mice.

7 LITERATURVERZEICHNIS

- (1) ABDERHALDEN E., GELHORN E. (1924)
Physiology
In: Foster H.L., Small J.D., Fox J.G. (eds.): The mouse in biomedical research, Vol. 3;
Academic Press; New York - London: 247-292
- (2) ALYAKINE U., KRAMER S. (1997)
Low flow anesthesia with isoflurane in the dog
Proceedings of the 6th Int. Congress of Vet. Anaesthesiology; Thessaloniki: 157
- (3) ARKOVITZ M.S., GARCIA V.F., SZABO C., McCONNELL K., BOVE K., WISPE J.R. (1996)
Decreased pulmonary compliance is an early indicator of pulmonary oxygen injury
J. Surg. Res.; 67: 193-198
- (4) ARRAS M., AUTENRIED P., RETTICH A., SPAENI D., RULICKE T. (2001)
Optimization of intraperitoneal injection anesthesia in mice: drugs, dosages, adverse effects and anesthesia depth
Comp. Med.; 51: 443-456
- (5) AYERS L.N., TIERNEY D.F., IMAGAWA D. (1973)
Shortened survival of mice with influenza when given oxygen at one atmosphere
Am. Review. Resp. Diseases; 107: 955-961
- (6) BADEN J., KUNDOMAL Y.R., MAZZE R.I., KOSEK J.C. (1988)
Carcinogen bioassay of isoflurane in mice
Anesthesiology; 69: 750-753
- (7) BARONE F.C., KNUDSEN D.J., NELSON A.H., FEUERSTEIN G.Z., WILLETTE R.N. (1993)
Mouse strain differences in susceptibility to cerebral ischemia are related to cerebral vascular anatomy
J. Cereb. Blood. Flow Metab.; 13: 683-692
- (8) BAUM J. (1992)
Praxis der Minimal-Flow-Anästhesie
Intensivmed. Notfallmed. Anästh.; Georg Thieme Verlag; Stuttgart - New York; 64: 2-45
- (9) BAUM J. (1998)
Die Inhalationsnarkose mit niedrigem Frischgasfluß
Praxis der Low-Flow und der Minimal-Flow-Anästhesie sowie der Narkose mit geschlossenem System; Georg Thieme Verlag; Stuttgart – New York 3. Auflage: 1-12, 38-61, 76-125
- (10) BAXTER A.D. (1997)
Low and minimal flow inhalation anesthesia
Can. J. Anesth.; 44: 643-653

- (11) BERNSTEIN S.E. (1966)
Physiological characteristics
In: Green E.L. (eds.): Biology of the Laboratory Mouse; McGraw-Hill; New York: 337-348
- (12) BEYER J., MEßMER K. (1982)
Organdurchblutung und Sauerstoffversorgung bei PEEP
Anästhesiologie und Intensivmedizin; Springer Verlag; Berlin, Heidelberg, New York; 226: 71-72
- (13) BLAIR E. (1971)
Hypothermia
In: Soma L.R. (eds.): Textbook of veterinary anesthesia; Williams & Wilkins, Baltimore: 555-579
- (14) BROWN R.H., WALTERS D.M., GREENBERG R.S., MITZNER W. (1999)
A method of endotracheal intubation and pulmonary functional assessment for repeated studies in mice
J. Appl. Physiol.; 87: 2362-2365
- (15) BUNDESMINISTERIUM FÜR ERNÄHRUNG, LANDWIRTSCHAFT UND FORSTEN (BMELF) (2001)
Tierschutzbericht
- (16) BUSHINSKY D.A., CHABALA J.M., GAVRILOV K.L., LEVI-SETTI R. (1999)
Effects of in vivo metabolic acidosis on midcortical bone ion composition
Am. J. Physiol.; 277: 813-819
- (17) CANTWELL S.L. (2001)
Ferret, rabbit, and rodent Anesthesia
Vet. Clin. North Am.; 4: 169-191
- (18) CHENG K.C., ZHANG H., LIN C.Y., SLUTZKY A.S. (2002)
Ventilation with negative airway pressure induces a cytokine response in isolated mouse lung
Anesth. Analg.; 94: 1577-1582
- (19) CLARKE K.W. (1995)
Anaesthetic emergencies
In: Schmidt-Oechtering G., Alef M. (Hrsg.): Neue Aspekte der Veterinäranästhesie und der Intensivtherapie; Blackwell Wissenschafts-Verlag; Berlin: 129-133
- (20) COOK M.J. (1983)
Anatomy
In: Foster H.L., Small J.D., Fox J.G. (eds.): The mouse in biomedical research, Vol. 3; Academic Press; New York - London: 101-120
- (21) CRIPPS T.P., EDMONDSON R.S. (1987)
Isofluran for anaesthesia in the dental chair. A comparison of the incidence of cardiac dysrhythmias during anaesthesia with halothane and isoflurane
Anaesthesia; 42: 189-191

- (22) CROSFILL M.L., WIDDICOMBE J.G. (1961)
Physical characteristics of the chest and lungs and the work of breathing in different mammalian species
J. Physiol.; 158: 1-14
- (23) DALKARA T., IRIKURA K., HUANG Z. (1995)
Cerebrovascular responses under controlled and monitored physiological conditions in the anesthetized mouse
J. Cereb. Blood Flow Metab.; 15: 631-638
- (24) DAMBROSIO M., CINNELLA G. (1996)
Effects of PEEP on right ventricle funktion in COPD patients during acute ventilatory failure
Intens. Care Med.; 22: 923-932
- (25) DARDAI E., HEAVNER J. (1987)
Respiratory and cardiovascular depressant effects of inhalation anesthetic delivered via the Jackson-Rees breathing system
Vet. Surg.; 16: 319-321
- (26) DÖRING C. (1998)
HSE diagramms in physiology
HSE aktuell 3 Hugo Sachs Elektronik; Hugstetten
- (27) DUHM J. (1991)
Die pulmonale Zirkulation - Physiologie
In: Lawin P., Loewenich V.v., Schuster H.-P., Stoeckel H., Zumbel V. (Hrsg.): Intensivmed., Notfallmed., Anästh.; Georg Thieme Verlag, Stuttgart - New York; 63: 93-105
- (28) DUMAS J.P., BARDOU M., GOIRAND F., DUMAS M. (1999)
Hypoxic pulmonary vasoconstriction
General Pharmacol.; 33: 289-297
- (29) ENHORNING G., VAN SCHAIK S., LUNDGREN C., VARGAS I. (1998)
Whole-body plethysmography, does it measure tidal volume of small animals?
Can. J. Physiol. Pharmacol.; 76: 937-944
- (30) ERHARDT W., HEBESTEDT A., ASCHENBRENNER G., PICHOTKA B., BLÜMEL G. (1984)
A comparative study with various anesthetics in mice (pentobarbitone, ketamine-xylazine, carfentanyl-etomidate)
Res. Exp. Med.; 184: 159-169
- (31) ERHARDT W., KÖSTLIN R., SEILER R., TONZER G., TIELEBIER-LANGENSCHIEDT B., LIMMER R., PFEIFFER U., BLÜMEL G. (1985)
Respiratory functional hypoxia in ruminants under general anesthesia
Tierärztl. Prax. Suppl.; 1: 45-49

- (32) ERHARDT W., GEIßDÖRFER K., SCHINDELE M., STEPHAN M., BLÜMEL G. (1986)
Anästhesie bei Hasen und Nagetieren
Kleintierpraxis; 31: 333-341
- (33) ERHARDT W. (1989)
Anästhesie beim Versuchstier
In: Heinecke H. (Hrsg.): Angewandte Versuchstierkunde; VEB Gustav Fischer Jena: 218-247
- (34) ERHARDT W. (1992)
Anästhesie beim Tier
In: Kronberger L. (Hrsg.): Experimentelle Chirurgie; Ferdinand Enke Verlag; Stuttgart: 52-76
- (35) ERHARDT W., POST C., KOCH M., JANCZEWSKI M., VOGL E., BRILL., HENKE J. (1995)
Zur Kammer-Masken-Inhalation bei der Ratte im (fast)-geschlossenen Kreissystem.
33. Wissenschaftliche Tagung der Gesellschaft für Versuchstierkunde GV-SOLAS; Aachen; V11: 37
- (36) ERHARDT W., HENKE J., BRILL T., LENDL C., SCHWARZ G., MATBURGER C., ASTNER S., VÖLKER D., BÖTTCHER P. (1998)
Anästhesie
Skriptenverein der tierärztlichen Fakultät der LMU München: 10-40
- (37) EWART S., LEVITT R., MITZNER W. (1995)
Respiratory system mechanics in mice measured by end-inflation occlusion
J. Appl. Physiol.; 79: 560-566
- (38) FEIEREIS H.W. (1998)
Minimal-flow-Anästhesie und intraoperatives Gasmonitoring
Anesth. Intensivmed. Notfallmed. Schmerzther. Suppl. 1; 33: 27-29
- (39) FITZAL S., GILLY H., STEINBEREITHNER K. (1985)
Vergleichende Untersuchungen der Kreislauffeffekte volatiler Anästhetika am akut instrumentierten Tier
Beitr. Anästh.: 87-92
- (40) FITZAL S., SPISS C., SCHWARZ S., WEINDLMAYR-GÖTTEL M., WINKLER M. (1986)
Plasma levels of stress hormones under isoflurane anaesthesia in comparison to other anaesthetic techniques
In: Lawin P., Van Aken H., Puchstein C. (Hrsg.): Isoflurane; Springer Verlag; Berlin, Heidelberg, New York: 257-266
- (41) FLECKNELL P. (1996)
Laboratory animal anesthesia
Academic Press; New York - London: 16-109

- (42) FORST H. (1993)
Herzfunktion unter Beatmung
Anästhesiologie und Intensivmedizin; Springer Verlag; Berlin, Heidelberg, New York;
226: 115-117
- (43) FRACICA P.J. (1991)
Oxygen toxicity
In: Fulkerson W.J., MacIntyre N.R. (eds.): Problems in respiratory care; Lippincott Company; Philadelphia; 4: 52-56
- (44) FURUKAWA S., MAC LENNAN M.J., KELLER B.B. (1998)
Hemodynamics response to anesthesia in pregnant and nonpregnant ICR mice
Lab. Anim. Sci.; 48: 357-363
- (45) GALLEGO J., NSEGBE E., DURAND E. (2001)
Learning in respiratory control
Behav. Mod.; 25: 495-512
- (46) GEORGAKOPOULOS D., KASS D.A. (2000)
Estimation of parallel conductance by dual-frequency conductance catheter in mice
Am. J. Physiol. Heart Circ. Physiol.; 279: 443-450
- (47) GILROY B.A., HABERSTROH J. (1992)
Apparative Ausrüstung
In: Paddelford R.R., Erhardt W. (Hrsg.): Anästhesie bei Kleintieren; Schattauer Veterinärmedizin; Stuttgart - New York: 107-120
- (48) GOMES R.F.M., SHEN X., RAMCHANDANI R., TEPPER R.S., BATES J.H.T. (2000)
Comparative respiratory system mechanics in rodents
J. Appl. Physiol.; 89: 908-916
- (49) GRIEBEL J.A., PIANTADOSI C.A. (1991)
Hemodynamic effects and complications of mechanical ventilation
In: Fulkerson W.J., MacIntyre N.R. (eds.): Problems in respiratory care; Lippincott Company; Philadelphia; 4: 25-33
- (50) GROS G. (2000)
Atmung
In: Engelhardt W.v., Breves G. (Hrsg.): Physiologie der Haustiere; Enke im Hippokrates Verlag; Stuttgart: 231-245
- (51) GUO Y., WU W.J., QIU Y., TANG X.-L., YANG Z., BOLLI R. (1998)
Demonstration of an early and a late phase of ischemic preconditioning in mice
Am. J. Physiol.; 275: 1375-1387
- (52) HALL L.W., CLARKE K.W. (2000)
Apparatus for the administration of anaesthetics
In: Hall L.W., Clark K.W. (eds.): Veterinary Anesthesia 10th edition; Saunders WB Company Ltd: 197-223

- (53) HARRIS D.N.F. (1994)
The physiology of respiration
Perfusion; 9: 159-162
- (54) HARTSFIELD S.M. (1994)
Practical problems with veterinary anesthesia machines
J. Vet. Anaesth.; 21: 86-93
- (55) HARTSFIELD S.M. (1996)
Anesthetic machines and breathing systems
In: Thurmon J.C., Tranquilli W.J., Benson G.J. (eds.): Lumb & Jones' Veterinary Anesthesia 3rd edition; Williams & Wilkins, Baltimore: a 366-408
- (56) HARTSFIELD S.M. (1996)
Airway management and ventilation
In: Thurmon J.C., Tranquilli W.J., Benson G.J. (eds.): Lumb & Jones' Veterinary Anesthesia 3rd edition; Williams & Wilkins, Baltimore: b 515-556
- (57) HASKINS S.C. (1992)
Monitoring the anesthetized patient
Vet. Clin. North Am. (Small Anim. Pract.); 22: 425-431
- (58) HASKINS S.C., HABERSTROH J. (1992)
Kontrollierte Beatmung und Beatmungsgeräte
In: Paddelford R.R., Erhardt W. (Hrsg.): Anästhesie bei Kleintieren; Schattauer Veterinärmedizin; Stuttgart - New York: 129-148
- (59) HEDENSTIERNA G. (1995)
Ventilation-perfusion relationships during anaesthesia
Thorax; 50: 85-91
- (60) HENKE J., ERHARDT W. (1996)
Die Hyperkapnie als Narkosekomplikation im Rahmen einer Hypoventilation
Prakt. Tierarzt 5: 390-396
- (61) HENKE J., MATBURGER C., ASTNER S., HUBER K., ERHARDT W. (1998)
Anästhesie und Analgesie bei Kaninchen, Meerschweinchen und kleinen Nagern
In: Erhardt W., Henke J., Brill T., Lendl C., Schwarz g., Matburger C., Astner S., Völker D., Böttcher P.: Anästhesie; Skriptenverein der tierärztlichen Fakultät der LMU München: 103-107
- (62) HENKE J., ERHARDT W. (2001)
Wie muss für Analgesie während der Anästhesie gesorgt werden?
In: Henke J., Erhardt W.: Schmerzmanagement bei Klein- und Heimtieren; Enke Verlag; Stuttgart: 77-81
- (63) HENKE J., ERHARDT W. (2002)
Notfälle unter Anästhesie bei Kleinsäufern
In: Erhardt W., Henke J., Lendl C.: Narkosenotfälle; Enke Verlag; Stuttgart: 195-217

- (64) HENKE J., RÖMER D., ERHARDT W. (2002)
Die vollständig antagonisierbare Anästhesie der Maus (in Vorbereitung)
- (65) HIRAKATA H., USHIKUBI F., NARUMIYA S., HATANO Y., NAKAMURA K., MORI K. (1995)
The effect of inhaled anesthetics on the platelet aggregation and the ligand- binding affinity of the platelet thromboxane A2 receptor
Anesth. Analg.; 81: 114-118
- (66) HOIT B.D., BALL N., WALSH R.A. (1997)
Invasive hemodynamics and force-frequency relationships in open- versus closed-chest mice
Am. J. Physiol.; 273: 2528-2533
- (67) HOLLAND A.J.C. (1973)
Laboratory animal anesthesia
Canad. Anesth. Soc.; 5: 693-705
- (68) HU C., FLECKNELL P. A., LILES J.H., (1992)
Fentanyl and medetomidine anaesthesia in the rat and its reversal using atipamezole and either nalbuphine or butorphanol
Lab. Anim.; 26: 15-22
- (69) ILKIW J.E., PASCOE P.J. (1995)
Isoflurane: Pros and cons
In: Schmidt-Oechtering G., Alef M. (Hrsg): Neue Aspekte der Veterinäranaesthesie und der Intensivtherapie; Blackwell Wissenschafts-Verlag; Berlin: 102-104
- (70) JACOBY R.O., FOX J.G. (1984)
Biology and diseases of mice
In: Fox J.G., Cohen B.J., Loew F.M. (eds.): Laboratory Animal Medicine; Academic Press New York - London: 36-44
- (71) JANTZEN J.-P. (1990)
Does fresh gas flow rate affect monitoring requirements?
Acta. Anaesth. Belg.; 41: 211-224
- (72) JENSEN N.F., TODD M.M., KRAMER D.J., LEONARD P.A., WARNER D.S. (1992)
A comparison of the vasodilating effects of halothane and isoflurane on the isolated rabbit basilar artery with and without intact endothelium
Anesthesiology; 76: 624-634
- (73) KAPLAN H.M., BREWER N.R., BLAIR W.H. (1983)
Physiology
In: Foster H.L., Small J.D., Fox J.G. (eds.): The mouse in biomedical research, Vol. 3; Academic Press; New York - London: 247-292

- (74) KLEEMANN P.P. (1989)
Klimatisierung anästhetischer Gase durch Reduktion des Frischgasflows
In: Jantzen J.-P.A.H., Kleemann P.P. (Hrsg.): Narkosebeatmung-Low flow, Minimal flow, Geschlossenes System; Schattauer Verlag; Stuttgart - New York: 101-123
- (75) KLIDE A.M. (1992 a)
The case for low gas flows
Vet. Clin. North Am. (Small Anim. Pract.); 22: 384-387
- (76) KOHLER P. (1998)
Arbeitsplatz Anästhesie und Intensivmedizin - heute und morgen
Anästhesiol. Intensivmed., Notfallmed., Schmerzther. Suppl. 1; 33: 3-21
- (77) KOHN D.F., BARTHOLD S.W. (1984)
Biology and diseases of rats
In: Fox J.G., Cohen B.J., Loew F.M. (eds.): Laboratory Animal Medicine; Academic Press New York - London: 93-94
- (78) KOLANDAIVELU K., POON C. (1998)
A miniature mechanical ventilator for newborn mice
Am. Physiol. Soc.: 733-739
- (79) KOMATSU H., NOGAYA J., OGLI K. (1994)
Volatile anaesthetics as central nervous system excitants
Ann. Acad. Med. Singapore; 23: 130-138
- (80) KRAMER S. (1998)
Perioperatives Narkosemanagement bei Kleinsäugetern
Tierärztl. Prax. (K); 26: 129-135
- (81) KUBOTA T., MAHLER C.M., McTIERNAN C.F., WU C.C., FELDMAN M.D., FELDMAN A.M. (1998)
End-systolic pressure-dimension relationship of in situ mouse left ventricle
J. Mol. Cell. Cardiol.; 30:357-363
- (82) KUWAKI T., LING G.Y., ONODERA M., ISHII T., NAKAMURA A., JU K.H., CAO W.H., KUMADA M., KURIHARA H., KURIHARA Y., YAZAKI Y., OHUCHI T., YANAGISAWA M., FUKUDA Y. (1999)
Endothelin in the central control of cardiovascular and respiratory functions
Clin. Exp. Pharmacol.; Physiol 26: 989-994
- (83) LACHMANN B. (1988)
Surfactant und Lungenmechanik
Beitr. Anästh. Intensivmed.; 25: 34-47
- (84) LAHIRI S. (1975)
Blood oxygen affinity and alveolar ventilation in relation to body weight in mammals
Am. J. Physiol.; 229: 529-536

- (85) LAI Y.L., CHOU H.C. (2000)
Respiratory mechanics and maximal expiratory flow in the anesthetized mouse
J. Appl. Physiol.; 88: 939-943
- (86) LARACH D.R., SCHULER H.G., SKEEHAN T.M., PETERSON C.J. (1990)
Direct effects of myocardial depressant drugs on coronary vascular tone: anesthetic vasodilatation by halothane and isoflurane
J. Pharmacol. Exp. Ther.; 254: 58-64
- (87) LARSEN R. (2001)
Anästhesie
Urban & Schwarzenberg; München, Wien, Baltimore 4. Auflage: 215-274
- (88) LEE I., DEMHARTNER T.J., BOUCHER Y., JAIN R.J., INTAGLIETTA M. (1994)
Effect of Hemodilution and Resuscitation on Tumor Interstitial Fluid Pressure, Blood Flow, and Oxygenation
Microvasc. Res.; 48: 1-12
- (89) LI J., TAKEDA Y., HIRAKAWA M. (2000)
Threshold of ischemic depolarization for neuronal injury following four-vessel occlusion in the rat cortex
J. Neurosurg. Anesthesiol.; 12: 247-254
- (90) LINDSTEDT S.L., SCHAEFFER P.J. (2002)
Use of allometry in predicting anatomical and physiological parameters of mammals
Lab. Anim.; 36: 1-19
- (91) LIU H., GOODMAN J.C., ROBERTSON C.S. (2002)
The effects of L-Arginine on cerebral hemodynamics after controlled cortical impact injury in the mouse
J. Neurotrauma; 19: 327-334
- (92) LUM H., MITZNER W. (1985)
Effects of 10% formalin fixation on fixed lung volume and lung tissue shrinkage
Am. Rev. Respir. Dis.; 132: 1078-1083
- (93) LUTCH L.S., MURRAY J.F. (1972)
Continuous positive-pressure ventilation: Effects on systemic oxygen transport and tissue oxygenation
Ann. Intern. Med.; 76: 193-202
- (94) MARSHALL C., MARSHALL B.E. (1983)
Site and sensitivity for stimulation of hypoxic pulmonary vasoconstriction
J. Appl. Physiol.; 55: 711-716
- (95) MASKREY M. (1995)
Influence of body temperature on responses to hypoxia and hypercapnia: implications for SIDS (sudden infant death syndrome).
Clin. Exp. Pharm. Physiol.; 22: 527-532

- (96) MAZZÉ R., RICE S.A., BADEN J.M. (1985 a)
Halothane, isoflurane and enflurane MAC in pregnant and non pregnant female and male mice and rats
Anaesthesiology; 62: 339-341
- (97) MAZZÉ R., WILSON A.I., RICE S.A., BADEN J.M. (1985 b)
Fetal development in mice exposed to isoflurane
Teratology; 32: 339-345
- (98) McCONNELL B.K., JONES K.A., FATKIN D., ARROYO L.H., LEE R.T., ARISTIZABAL O., TURNBULL D.H., GEORGAKOPOULOS D., KASS D.A., BOND M., NIIMURA H., SCHOEN F.J., CONNER D., FISCHMAN D.H., SEIDMAN C.E., SEIDMAN J.G. (1999)
Dilated cardiomyopathy in homozygous myosin-binding protein-C mutant mice
J. Clin. Invest.; 104: 1235-1244
- (99) McDONELL W. (1996)
Respiratory system
In: Thurmon J.C., Tranquilli W.J., Benson G.J. (eds.): Lumb & Jones' Veterinary Anesthesia 3rd edition; Williams & Wilkins; Baltimore: 115-147
- (100) McINTYRE J.W.R. (1971)
An introduction to general anaesthesia of experimental animals
Lab. Anim.; 5: 99-114
- (101) MESSOW C., FIOLNA A., KAUP F.J., HACKBARTH H. (1987)
Auswirkungen an der Lunge bei Ratten nach Tötung
Z. Versuchstierk.; 29: 219-227
- (102) MICHAEL L.H., ENTMAN M.L., HARTLEY C.J., YOUKER K.A., ZHU J., HALL S.R., HAWKINS H.K., BERENS K., BALLANTYNE C.M. (1995)
Myocardial ischemia and reperfusion: a murine model
Am. J. Physiol.; 269: H2147-H2154
- (103) MITZNER W., LEE W., GEORGAKOPOULOS D., WAGNER E. (2000)
Angiogenesis in the mouse lung
Am. J. Pathol.; 157: 93-101
- (104) MITZNER W., BROWN R., LEE W. (2001)
In vivo measurement of lung volumes in mice
Physiol. Genomics 4: 215-221
- (105) MUIR W.W., HUBBEL J.A.E., SKARDA R.T., BEDNARSKI R.M. (2000)
Handbook of Veterinary Anesthesia 3rd edition
Mosby; St. Louis: 154-182, 232- 250, 284-301, 394-408
- (106) MURAKAMI K., KONDO T., KAWASE M., CHAN P.H. (1998)
The development of a new mouse model of global ischemia: focus on the relationships between ischemia duration, anesthesia, cerebral vasculature, and neuronal injury following global ischemia in mice
Brain Res.; 780: 304-310

- (107) MUTSCHLER E., GEISSLINGER G., KROEMER H.K., SCHÄFER-KORTING M. (2001)
Mutschler Arzneimittelwirkungen
Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft Stuttgart: 197-288, 597-601
- (108) NIMMAGADDA U., SALEM M.R., JOSEPH N.J., LOPEZ G., MEGALLY M., LANG D.J., WAFI Y. (2000)
Efficacy of preoxygenation with tidal volume breathing
Anesthesiology; 93: 693-698
- (109) OHUCHI T., KUWAKI T., LING G., DEWIT D., JU K., ONODERA M., CAO W., YANAGISAWA M., KUMADA M. (1999)
Elevation of blood pressure by genetic and pharmacological disruption of the ET_B receptor in mice
Am. J. Physiol.; 276: R1071-R1077
- (110) PADDLEFORD R.R., ERHARDT W. (1992)
Allgemeinanästhesie
In: Paddelford R.R., Erhardt W. (Hrsg.): Anästhesie bei Kleintieren; Schattauer Veterinärmedizin; Stuttgart - New York: 37-106
- (111) PIERI L., SCHAFFNER R., SCHERSCHLICHT R., POLC P., SEPINWALL J., DAVIDSON A., MOHLER H., CUMIN R., DA PRADA M., BURKARD W.P., KELLER H.H., MULLER R.K., GEROLD M., PIERI M., COOK L., HAEFELY W. (1981)
Pharmacology of midazolam
Arzneimittelforschung; 31: 2180-2201
- (112) PRAGST I., KNÖDLER M., FALTERMEIER C., WEXEL G., HENKE J. (2001)
Die Regulation des Säure-Basenhaushalt bei erhöhter inspiratorischer Sauerstoffkonzentration während einer Propofolnarkose beim Kaninchen
In: 11. Jahrestagung der Fachgruppe Innere Medizin und klinische Labordiagnostik; Verlag der Deutschen Veterinärmedizinischen Gesellschaft e.V.: 113-114
- (113) RANHEIM B., HORSBERG T.E., SOLI N.E., RYENG K.A., ARNEMO J.M. (2000)
The effects of medetomidine and its reversal with atipamezole on plasma glucose, cortisol and noradrenaline in cattle and sheep
J. Vet. Pharmacol. Ther.; 23: 379-387
- (114) ROEWER N., THIEL H. (2001)
Komplikationen in der Anästhesie
In: Roewer N., Thiel H.: Taschenatlas der Anästhesie; Georg Thieme Verlag, Stuttgart - New York: 278-315
- (115) ROSENBLUM W.I., NELSON G.H., NISHIMURA H., (1990)
Leukotriene constriction of mouse pial arterioles in vivo is endothelium-dependent and receptor-mediated.
Stroke 21: 1618-1620

- (116) ROSENBLUM W.I., NISHIMURA H., ELLIS E.F., NELSON G.H. (1992)
The endothelium-dependent effects of thiomersal on mouse pial arterioles in vivo:
evidence for control of microcirculatory events by EDRF as well as prostaglandins.
J. Cereb. Blood Flow Metab.; 12: 703-706
- (117) SACKNER M.A., HIRSCH J., EPSTEIN S., RYNOLIN A.M. (1976)
Effect of oxygen in graded concentrations upon tracheal mucous velocity
Chest; 69: 164-167
- (118) SAMUELSON W.M., FULKERSON W.J. (1991)
Barotrauma in mechanical ventilation
In: Fulkerson W.J., MacIntyre N.R. (eds.): Problems in respiratory care; Lippincott Company; Philadelphia; 4: 52-56
- (119) SAVOLA J.M., RUSKOAHO H., PUURUNEN J., SALONEN J.S., KÄRKI N.T. (1986)
Evidence for medetomidine as a selective and potent agonist at α_2 -adrenoreceptors
J. Auton. Pharmac.; 5: 275-284
- (120) SCHMIDT R.F., THEWS G. (2000)
Physiologie des Menschen
Springer-Verlag; Berlin, Heidelberg, New York: 565-641
- (121) SCHMIDT-OECHTERING G.U., BECKER K. (1992)
Alte und neue α_2 -Adrenoreceptor-Agonisten
Tierärztl. Prax.; 20: 1-12
- (122) SCHMIDT-OECHTERING G., ALEF M. (1995)
Injektionsanästhesie für längere Eingriffe
In: Schmidt-Oechtering G., Alef M. (Hrsg.): Neue Aspekte der Veterinärnästhesie und der Intensivtherapie; Blackwell Wissenschafts-Verlag; Berlin: 46-56
- (123) SCHULZ H. (1973)
Elektronenmikroskopische Grundlagen bei Hyperoxie
Pneumologie 149: 181-192
- (124) SCHULZ H., JOHNER C., EDER G., ZIESENIS A., REITMEIER P., HEYDER J., BALLING R. (2002)
Respiratory mechanics in mice: strain and sex specific differences
Acta. Physiol. Scand.; 174: 367-375
- (125) SCHWARTE L.A., ZUURBIER C.J., INCE C. (2000)
Mechanical ventilation of mice
Basic Res. Cardiol.; 95: 510-520
- (126) SEDGWICK C.J., ERHARDT W., KORBEL R., LENDL C. (1992)
Anästhesie bei Reptilien, Vögel, Primaten, Kaninchen und kleinen Nagern
In: Paddelford R.R., Erhardt W. (Hrsg.): Anästhesie bei Kleintieren; Schattauer Veterinärmedizin; Stuttgart - New York: 371-384

- (127) SEYBOLD D., GESSLER U. (1982)
Fortbildung Innere Medizin - Intensivmed., Säure-Basen-Haushalt und Blutgase;
Springer Verlag; Berlin, Heidelberg, New York: 5-24
- (128) SHENG H., LASKOWITZ D.T., PEARLSTEIN R.D., WARNER D.S. (1999)
Characterization of a recovery global cerebral ischemia model in the mouse
J. Neurosci. Methods; 88: 103-109
- (129) STAUB N.C. (1988)
Site of hypoxic pulmonary vasoconstriction
Chest; 88: 240-245
- (130) STEFFEY E.P. (1996)
Inhalation anesthetics
In: Thurmon J.C., Tranquilli W.J., Benson G.J. (eds.): Lumb & Jones' Veterinary Anesthesia 3rd edition; Williams & Wilkins, Baltimore: 297-329
- (131) SUTER P.M. (1984)
Beatmungskonzepte: PEEP
In: Lawin P., Peter K., Scherer R. (Hrsg.): Maschinelle Beatmung gestern - heute - morgen; Intensivmed., Notfallmed., Anästhesiologie; Georg Thieme Verlag: 102-104
- (132) TANKERSLEY C.G., RABOLD R., MITZNER W. (1999)
Differential lung mechanics are genetically determined in inbred murine strains
J. Appl. Physiol.; 86: 1764-1769
- (133) TEUFEL S. (1999)
Untersuchungen zur kontrollierten Beatmung von Kaninchen und Nagern mit der „Anesthesia WorkStation“
Vet. Med. Diss.; München
- (134) THEISSEN J.L., TRABER L.D., HERDON D.N., TRABER D.L. (1991)
Einfluß einer Halothannarkose auf die pulmonale Kreislaufumstellung bei einseitiger Sauerstoffmangelatmung
Anästhesiol. Intensivmed. Notfallmed. Schmerzther.; 26: 90-95
- (135) THEISSEN J.L., MEIBNER A. (1996)
Hypoxische pulmonale Vasokonstriktion
Anaesthesist; 45: 643-652
- (136) UNO ROESTVASTSTAAL BV (2001)
Geräteinformationen und pers. Mitteilungen
Zevenaar, Holland
- (137) VAN BOMMEL J., MAAS M.A.W., SINAASAPPEL M., INCE C. (1998)
Intestinal microvascular pO₂ measurement with Pd-Porphyrin phosphorescence in the mechanically ventilated mouse
In: Hudetz and Bruley (eds.): Oxygen Transport to Tissue XX; Plenum Press; New York: 189-193

- (138) VAN ZUTPHEN L.F.M., BAUMANS V., BEYNEN A.C. (1995)
Anästhesie, Analgesie und Euthanasie
In: van Zutphen L.F.M., Baumans V., Beynen A.C. (eds.): Grundlagen der Versuchstierkunde; Gustav Fischer Verlag; Stuttgart, Jena, New York: 239-267
- (139) VELDHUIZEN R.A.W., SLUTZKY A.S., JOSEPH M., McCAIG L. (2001)
Effects of mechanical ventilation of isolated mouse lungs on surfactant and inflammatory cytokines
Eur. Respir. J.; 17: 488-494
- (140) VIRTANEN R., SAVOLA J.M., SAANO V. (1989)
Highly selective and specific antagonism of central and peripheral α_2 -adrenoreceptors by atipamezole
Arch. Int. Pharmacodyn.; 297: 190-204
- (141) VOGLER G.A. (1997)
Anesthesia equipment: types and uses
In: Kohn D.F., Wixson S.K., White W.J., Benson G.J. (eds.): Anesthesia and Analgesia in Laboratory Animals; Academic Press; New York - London: 106-145
- (142) VOLGYESI G.A., TREMBLAY L.N., WEBSTER P., ZAMEL N., SLUTZKY A.S. (2000)
A new ventilator for monitoring lung mechanics in small animals
J. Appl. Physiol.; 89: 413-421
- (143) VON EULER U.S., LILJESTRAND G. (1946)
Observation on the pulmonary arterial blood pressure in the cat
Acta Physiol. Scand.; 12: 301-320
- (144) WAGERS S., LUNDBLAD L., MORIYA H.T., BATES J.H.T., IRVIN C.G. (2002)
Nonlinearity of respiratory mechanics during bronchoconstriction in mice with airway inflammation
J. Appl. Physiol.; 92: 1802-1807
- (145) WARNER B.B., STUART L.A., PAPES R.A., WISPE J.R. (1998)
Functional and pathological effects of prolonged hyperoxia in neonatal mice
J. Appl. Physiol.; 275: L110-L117
- (146) WHELAN G., FLECKNELL P.A. (1994)
The use of etorphine/methotrimeprazine and midazolam as an anaesthetic technique in laboratory rats and mice
Lab. Anim.; 28: 70-77
- (147) WHITE W.J., FIELD K.J. (1987)
Anesthesia and surgery of laboratory animals
Vet. Clin. North Am. (Small Anim. Pract.); 17: 989-1017
- (148) WIERSEMA A.M., DIRKSEN R., OYEN W.J.G., VAN DER VLIET J.A. (1997)
A method for long duration anaesthesia for a new hindlimb ischaemia-reperfusion model in mice
Lab. Anim.; 31: 151-156

- (149) WISSING H. (1998)
Flexible Beatmungsformen in der Anästhesie
Anästhesiol. Intensivmed. Notfallmed. Schmerzther.; Suppl. 1; 33: 24-26
- (150) WIXSON S.K. (1994)
Rabbits and Rodents: Anesthesia and Analgesia
In: Smith A.C., Swindle M.M. (eds.): Research animal anesthesia, analgesia and surgery;
Scientists Center for Animal Welfare, Greenbelt Maryland: 59-92
- (151) WIXSON S.K., SMILER K.L. (1997)
Anesthesia and Analgesia in Rodents
In: Kohn D.F., Wixson S.K., White W.J., Benson G.J. (eds.): Anesthesia and analgesia in
laboratory animals; Academic Press; New York – London: 165-203
- (152) WOLFE H.G. (1959)
Blood-pH differences in two inbred strains of mice
J. Hered.; 50: 155-158
- (153) ZUURBIER C.J., EMONS V.M., INCE C. (2002)
Hemodynamics of anesthetized ventilated mouse models: aspects of anesthetics, fluid
support, and strain
Am. J. Physiol. Heart Circ. Physiol.; 282: 2099-2105

8 TABELLENVERZEICHNIS

Tab. 1: Unterscheidung von Narkosesystemen nach funktionellen Gesichtspunkten [Gilroy und Haberstroh 1992]	14
Tab. 2: Atemfrequenzen von Mäusen in Anästhesie.....	22
Tab. 3: Blutgasanalysen der Maus	24
Tab. 4: Kreislaufparameter bei der Maus in Anästhesie	25
Tab. 5: Bevorzugte Beatmungsparameter für die kontrollierte Beatmung von Mäusen.....	29
Tab. 6: Der UMV hat folgende Charakteristika:*	48
Tab. 7: Übersicht über Messparameter, -zeitpunkt und -geräte	50
Tab. 8: Dosierungen der VAA bei der Maus [Henke et al. 2002 (in Vorb.)].....	52
Tab. 9: Übersicht über die Vorversuche.....	55
Tab. 10: Übersicht über die Gruppeneinteilung innerhalb der Vorversuche und Hauptversuche	58
Tab. 11: Versuchsablauf.....	62
Tab. 12: Ergebnisse der Druckmessung	66
Tab. 13: Übersicht über die verwendeten Einstellungsbereiche in der Gruppe N	68
Tab. 14: Übersicht über die verwendeten Einstellungsbereiche in der Gruppe P	68
Tab. 15: Verdampfereinstellung und tatsächliche Konzentration	69
Tab. 16: Signifikante Unterschiede des pH _a -Wertes im Gruppenvergleich	71
Tab. 17: Signifikante Unterschiede des p _a CO ₂ im Gruppenvergleich	73
Tab. 18: Signifikante Unterschiede des p _a O ₂ im Gruppenvergleich.....	74
Tab. 19: Signifikante Unterschiede des BE im Gruppenvergleich	76
Tab. 20: Signifikante Unterschiede des HCO ₃ ⁻ im Gruppenvergleich	77
Tab. 21: Gesamttabelle über die erhobenen Daten der Gruppe N.....	82
Tab. 22: Gesamttabelle über die erhobenen Daten der Gruppe P	83
Tab. 23: Gesamttabelle über die erhobenen Daten der Gruppe N ₁₀₀	83
Tab. 24: Gesamttabelle über die erhobenen Daten der Gruppe N ₁₃₀	83
Tab. 25: Gesamttabelle über die erhobenen Daten der Gruppe N _{100L}	84
Tab. 26: Gesamttabelle über die erhobenen Daten der Gruppe N _{100S}	84
Tab. 27: Gesamttabelle über die erhobenen Daten der Gruppe P _{80L}	84
Tab. 28: Gesamttabelle über die erhobenen Daten der Gruppe P _{80S}	85

9 ABBILDUNGSVERZEICHNIS

Abb. 1: Schematische Darstellung der Regulation der Atmung [nach Gallego et al. 2001].	6
Abb. 2: Die anatomischen Verhältnisse einer Mäuselunge [nach Cook 1983].	27
Abb. 3: Übersicht des in ein Narkosesystem integrierten UMV	43
Abb. 4: Technische Zeichnung des UMV (beheizbarer Tisch nicht dargestellt)	45
Abb. 5: Kurve des Beatmungsmusters des UMV ohne eingestelltem positiv end- expiratorischem Druck (PEEP)	47
Abb. 6: Kurve des Beatmungsmusters des UMV mit eingestelltem PEEP	47
Abb. 7: Skizze der künstlichen Lunge	54
Abb. 8: Arterieller pH-Wert (pHa) der Gruppen im Vergleich	71
Abb. 9: Arterieller Kohlendioxidpartialdruck (paCO ₂) der Gruppen im Vergleich	72
Abb. 10: Arterieller Sauerstoffpartialdruck (paO ₂) der Gruppen im Vergleich	74
Abb. 11: Arterieller Basenexzess (BE) der Gruppen im Vergleich	75
Abb. 12: Arterielltes Bikarbonat (HCO ₃ ⁻) der Gruppen im Vergleich	77
Abb. 13: Mittlerer arterieller Blutdruck (MAP) (in mmHg) im Gruppenvergleich	78
Abb. 14: Herzfrequenz (HF) (in Schlägen /min) im Gruppenvergleich während der kontrollierten Beatmung	79
Abb. 15: Histologisches Bild 1 eines Lungenpräparates	81
Abb. 16: Histologisches Bild 2 eines Lungenpräparates	81
Abb. 17: Histologisches Bild 3 eines Lungenpräparates (Kontrollgruppe)	82

10 ABKÜRZUNGSVERZEICHNIS

%	Prozent
Π	Pi
η	Viskosität des Gases
μl	Mikroliter
/min	pro Minute
§	Paragraph
°	Grad
°C	Grad Celsius
A.	Arterie
Abb.	Abbildung
ADH	antidiuretisches Hormon
AF	Atemfrequenz
AFN	Atipamezol, Flumazenil, Naloxon
AMV	Atemminutenvolumen
ARDS	acute respiratory distress syndrome
atm	Atmosphärendruck
ATP	Adenosintriphosphat
AZV	Atemzugvolumen
BE	Basenüberschuss
BEa	arterieller Basenüberschuss
bzw.	beziehungsweise
ca.	circa
cm	Zentimeter
cmH ₂ O	Zentimeter Wassersäule
CO ₂	Kohlenstoffdioxid
CPPV	continuous positiv pressure ventilation
d.h.	das heißt
et al.	et alii
Exsp.	Expiration
Fa.	Firma
FGF	Frischgasflow

ABKÜRZUNGSVERZEICHNIS

FRC	functional residual capacity
g	Gramm
GA	Gauche
GABA	Gammaaminobuttersäure
GmbH	Gesellschaft mit beschränkter Haftung
HCO ₃ ⁻	aktuelles Bikarbonat
HES	Hydroxyethylstärke
HF	Herzfrequenz
HPV	hypoxische Vasokonstriktion
HZV	Herzzeitvolumen
i.m.	intramuskulär
i.p.	intraperitoneal
i.v.	intravenös
Insp.	Inspiration
IPPV	intermittent positiv pressure ventilation
kg	Kilogramm
kg/KGW	Kilogramm pro Körpergewicht
KGW	Körpergewicht
l	Länge
l/min	Liter pro Minute
LDH	Laktatdehydrogenase
MAC	mittlere alveoläre Konzentration
MAP	mean arterial pressure
Max.	Maximum
m	molar
mbar	Millibar
mg	Milligramm
Min.	Minimum
ml	Milliliter
mm	Millimeter
MMF	Medetomidin, Midazolam, Fentanyl
mmHg	Millimeter Quecksilbersäule
mmol	Millimol
MV	mandatorische Ventilation

ABKÜRZUNGSVERZEICHNIS

n.s.	nicht signifikant
N ₂ O	Stickoxid (Lachgas)
NaCl	Natriumchlorid
NEEP	negativ end-expiratory pressure
O ₂	Sauerstoff
OP	Operation
p	Druck
p.n.	postnatal
paCO ₂	arterieller Kohlenstoffdioxidpartialdruck
paO ₂	arterieller Sauerstoffpartialdruck
pCO ₂	Kohlenstoffdioxidpartialdruck
PEEP	positiv end-expiratory pressure
pH	pH-Wert
pHa	arterieller pH-Wert
pO ₂	Sauerstoffpartialdruck
PVR	pulmo-vascular resistance
r	Radius
RV	right ventricular
s	Sekunde
s.a.	siehe auch
s.c.	subkutan
s.u.	siehe unten
SCID	severe combined immunodeficiency
sign.	signifikant
sog.	so genannt
SPF	spezifisch pathogenfrei
Std	Stunden
Tab.	Tabelle
Tend. z. Sign.	Tendenz zur Signifikanz
TLC	total lung capacity
TV	Tidalvolume
TXA ₂	Zelloberflächenrezeptor der Prostaglandingruppe
UMV	UNO Micro-Ventilator [®]
UV-	ultraviolett

ABKÜRZUNGSVERZEICHNIS

VAA	vollantagonisierbare Anästhesie
VC	Vital capacity
vgl.	vergleiche
Vol.-%	Volumenprozent
z.B.	zum Beispiel
ZNS	zentrales Nervensystem

11 DANKSAGUNG

Herrn Univ.-Prof. Dr. med. vet. J. Meyer danke ich ganz herzlich für die Übernahme der Arbeit an die Tierärztliche Fakultät der Ludwig-Maximilians-Universität München.

Für die Bereitstellung des Arbeitsplatzes möchte ich mich bei Herrn Univ.-Prof. Dr. med. B. Gänsbacher, dem Direktor des Instituts für Experimentelle Onkologie und Therapieforschung der Technischen Universität München, bedanken.

Mein besonderer Dank gilt Herrn Prof. Dr. med. vet. Dr. med. habil. Wolf Erhardt für die Überlassung des Themas, für seine über alle Maßen kollegiale Unterstützung und die mehrmalige Durchsicht des Manuskripts.

Außerdem möchte ich mich herzlichst bei Frau Dr. med. vet. J. Henke, Frau Dr. med. vet. B. Eissner, Herrn Dr. med. vet. I. Pragst und Frau Dr. med. vet. F. Wegener für die außerordentliche Hilfsbereitschaft und die angeregten Diskussionen bedanken, welche stets Denkanstöße und Motivation waren.

Bei Frau Dr. med. vet. M.L. Schmeller und Fr. Heinze bedanke ich mich für die Anfertigung der histologischen Lungenpräparate und die Unterstützung bei der Beurteilung der Schnitte.

Ein herzliches Dankeschön auch an alle Mitarbeiter des Institutes für Experimentelle Onkologie und Therapieforschung insbesondere Frau R. Hertel, Frau V. Pohlheimer, Frau B. Pichotka für die stets freundliche Unterstützung. Auch den Tierpflegerinnen und Tierpflegern und den Mitarbeitern der institutseigenen Werkstatt gilt mein Dank für die äußerst verantwortungsvolle Zusammenarbeit.

Bei Herrn M. J. de Graaf, UNO Zevenaar, Holland, möchte ich mich herzlich für die Bereitstellung des Narkosegerätes UNO Micro-Ventilator® bedanken.

Abschließend gilt mein ganz besonderer Dank meiner Familie und meinen Freunden, insbesondere Frau A. Koeniger, deren Verständnis und tatkräftige Unterstützung diese Arbeit erst ermöglicht haben.

12 LEBENS LAUF

1) Persönliche Daten:

Name, Vorname:	Römer, Dirk
Geburtsdatum:	24. Mai 1973
Geburtsort:	Waldshut
Eltern:	Friedrich-Wilhelm Römer Marie-Luise Römer, geb. Gensicke

2) Schule:

Grundschule: Sept. 1979 bis Juli 1983	Grund -, Hauptschule in Niederhof
Gymnasium: Sept. 1983 bis Juli 1993	Hochrhein-Gymnasium Waldshut
Abitur:	15.06.1993

3) Studium:

Hochschule: Nov. 1994/95 bis Sept. 2000	Ludwig-Maximilians-Universität München
Praktikum: Mai 1999 bis Aug 1999	Animal Specialty Group, Inc., Los Angeles, CA.
Staatsexamen:	31. Aug. 2000
Approbation:	21. Sept. 2000
Promotion:	Seit Jan. 2000 Klinikum rechts der Isar der Technischen Universität München

4) Sonstiges:

Wehrdienst: Okt.1993 bis Sept.1994	in der Deutsch-Französischen Brigade in Bremgarten.
------------------------------------	--